

**Сборник тезисов докладов
Шестой Междисциплинарной
конференции
«Молекулярные и
Биологические аспекты
Химии, Фармацевтики и
Фармакологии»**

Нижний Новгород, Российская Федерация

27-30 сентября 2020 года

УДК 54+615
ББК 24+52.8я43
С23

С23 Сборник тезисов докладов Шестой Междисциплинарной конференции «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии» / под редакцией К.В. Кудрявцева и Е.М. Паниной. – М. : «Перо», 2020. – 266 с.

ISBN 978-5-00171-388-3

В Российской Федерации до 2024 г. действует Государственная программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности», направленная на создание инновационной российской фармацевтической и медицинской промышленности мирового уровня. Реализация указанной Государственной программы подразумевает увеличение объёма инвестиций в научные исследования, разработки, технологические инновации и перевооружение производства фармацевтической и медицинской продукции, формирование кадрового потенциала и информационной инфраструктуры фармацевтической и медицинской промышленности. МОБИ-ХимФарма традиционно рассматривает междисциплинарные аспекты при создании инновационных лекарственных средств и медицинских изделий, новейшие достижения химических, биологических и медицинских наук, которые находят применения в том числе в фармацевтических и фармакологических исследованиях и разработках. Проведение МОБИ-ХимФарма в 2020 г., как и в предыдущие годы, получило финансовую поддержку Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 20-015-22015) и профильных коммерческих организаций. Программа МОБИ-ХимФарма2020 интегрирует ряд областей знаний, включающих прежде всего медицинскую химию, синтетическую органическую химию, фармакологию, фармацевтику, молекулярную биологию, ряд других биологических и медицинских дисциплин.

В настоящем Сборнике представлены результаты, полученные научными коллективами Российской Федерации в последние годы и относящиеся к тематике МОБИ-ХимФарма2020.

Для преподавателей, научных работников, аспирантов и студентов химических, биологических и медицинских специальностей.

ISBN 978-5-00171-388-3

© МОБИ-ХимФарма, 2020

УСТНЫЕ ДОКЛАДЫ

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ФЛАВОНОИДОВ ОБЛЕПИХИ***Е.В. Аверьянова¹, М.Н. Школьникова¹, Ю.А. Кошелев²****¹Бийский технологический институт (филиал) ФГБОУ ВО «Алтайский государственный технический университет им. И.И. Ползунова», ²АО «Алтайвитамины»*

Облепиха крушиновидная (*Hipporhae rhamnoides L.*) известна как ценное лекарственное и пищевое растительное сырье, при этом доказанной физиологической активностью обладают не только плоды и продукты их переработки, но и другие части растения – молодые побеги, почки, кора и листья. Высокая экологическая пластичность, устойчивость к изменяющимся почвенно-климатическим условиям способствовали распространению растения в разных широтах. Наряду с терапевтическим эффектом жирного масла плодов облепихи, следует отметить их Р-витаминную активность, обусловленную наличием флавоноидов. Однако, информации о биологической активности отдельных флавоноидных соединений облепихи немного. Большинство публикаций посвящено изучению биологической активности экстрактов из разных частей облепихи.

По результатам аналитических исследований и собственных экспериментальных данных установлено, что флавоноидный комплекс плодов облепихи представлен в основном флавонолами (кверцетин, изорамнетин, мирицетин, кемпферол) и их гликозидами (рутин, нарциссин и др.), содержащими в качестве углеводного компонента глюкозу, рамнозу и галактозу. Суммарное содержание флавонолов в плодах может достигать 2,3 % на сырую массу [Yu.A. Koshelev. *Sea Buckthorn: monograph, 2015*]. Основными флавоноидными компонентами листьев и облиственных молодых побегов являются изорамнетин, кемпферол, мирицетин, изокверцитрин, рутин и нарциссин, общее содержание которых составляет 3,8-4,0 %; цветы и почки богаты изорамнетином; семена содержат ациклические флавоноиды – кемпферол и изорамнетин и флавоноидные гликозиды – гипофины. Потенциал мажорных флавоноидов облепихи для поддержания здоровья человека представлен в таблице.

Таблица – Физиологическое действие флавонолов обезжиренного облепихового шрота

Физиологическое действие	Рутин	Кверцетин	Кемпферол	Изорамнетин	Мирицетин	Нарциссин
Антиоксидантное	+	+	+	+	+	+
Антимутагенное	+	+				
Антиканцерогенное		+		+	+	
Антиаллергическое		+	+			+
Антисклеротическое	+	+				
Антибактериальное	+	+		+		+
Желчегонное	+	+	+		+	
Противовоспалительное	+	+	+	+		+
Противоопухолевое	+	+		+	+	+
Противоязвенное	+	+			+	
Спазмолитическое	+	+	+	+		+
Седативное	+	+				
Гиполипидемическая		+	+			
Капилляроукрепляющее	+	+	+	+		

Таким образом, широкий диапазон физиологического действия флавоноидов облепихи позволяет отнести их к средствам общетерапевтической направленности. Однако следует отметить, что флавоноиды обладают низкой биодоступностью, так как быстро конъюгируются в реакциях детоксикации, особенно гликозиды, и уровень свободных флавонолов в плазме крови резко понижается.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПЛЮРОНИКОВ РАЗЛИЧНОГО СТРОЕНИЯ НА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ СВОЙСТВА ЛЕФЛУНОМИДА И МЕТОТРЕКСАТА

М.А. Агафонов¹, Е.Е. Кислинская^{1,2}, И.В. Терехова¹

¹Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН, Иваново, Россия

²Ивановский государственный университет, Иваново, Россия

Одной из главных причин слабой эффективности многих лекарственных соединений является недостаточная растворимость фармакологически активного ингредиента в биологических средах живого организма. Известно, что активно применяемые в терапии аутоиммунных заболеваний болезнь-модифицирующие препараты лефлуномид и метотрексат имеют низкие показатели растворимости, вследствие чего назначаются в крайне больших дозировках, что вызывает ряд негативных побочных эффектов. На сегодняшний день существует многообразие различных типов солюбилизаторов, но особый интерес, в последнее время, представляет класс поверхностно-активных веществ – плуроники. Плуроники – это синтетические триблок-сополимеры, состоящие из двух гидрофильных этиленоксидных цепей и одной гидрофобной цепи пропиленоксида. Плуроники нашли широкое применение в фармацевтической области благодаря способности к мицеллообразованию, что дает им возможность защитить молекулу лекарственного соединения от деструктивного воздействия агрессивной среды желудка и улучшить его доставку к биомишеням.

Целью данной работы было изучение влияния плуроники различного строения на фармакологически значимые свойства лефлуномида и метотрексата в буферных растворах с физиологическим значением pH. Было проведено экспериментальное определение растворимости и коэффициентов мембранной проницаемости метотрексата и лефлуномида в присутствии плуроники F68, F88, F127 и L64. Результаты экспериментов показали, что растворимость исследуемых лекарственных соединений возрастает с ростом концентрации плуроники в буферных растворах с pH=1.6 и pH=6.8. Среди исследованных плуроники F127 проявляет наиболее выраженное солюбилизирующее действие. Установлено, что солюбилизирующий эффект плуроники наиболее сильно проявляется в отношении лефлуномида, как более липофильного и менее объемного соединения в сравнении с метотрексатом. Экспериментально доказано, что строение и ионизационное состояние лекарственных соединений оказывает значительное влияние на взаимодействия с мицеллами плуроники. Было установлено, что лефлуномид ориентирован бензольным кольцом в ядро мицеллы, в то время как для метотрексата наиболее вероятным является расположение в области гидрофильной короны мицеллы. Включение заряженных молекул метотрексата в мицеллу является менее предпочтительным по сравнению с лефлуномидом, который существует как нейтральная молекула в рассматриваемом диапазоне pH.

В ходе экспериментального изучения проницаемости лекарственных соединений через модельную синтетическую фосфолипидную мембрану ParnearadTM обнаружено, что лефлуномид обладает более высокой проницаемостью по сравнению с метотрексатом, что обусловлено его высокой липофильностью и минимальной площадью полярной поверхности. В присутствии плуроники происходит понижение коэффициентов проницаемости исследуемых препаратов через барьер ParnearadTM, что обусловлено взаимодействиями лекарств с мицеллами. Показано, что чем сильнее взаимодействие лекарство–плуроник, тем в большей степени затруднено движение молекул лекарственного соединения к мембране и прохождение через неё.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и Правительства Ивановской области (грант №18-43-370025).

СИНТЕЗ ВЕЩЕСТВ С ВЫСОКОЙ ПРОТИВОРАКОВОЙ И ПРОТИВОПАЗИТАРНОЙ АКТИВНОСТЬЮ НА ОСНОВЕ НОВОГО ТИПА РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ АЛИФАТИЧЕСКИХ НИТРОСОЕДИНЕНИЙ

А.В. Аксенов¹, Н.А. Аксенов¹, Д.А. Аксенов¹, Д.С. Аксенова¹, М.А. Рубин^{1,2}

*¹Северо-Кавказский Федеральный университет, Ставрополь, Россия
355009, Россия, г. Ставрополь, ул. Пушкина, д. 1.*

*²Канзасский университет, Лоренс, США
66045, United States, Lawrence, Kansas, 1251 Wescoe Hall Drive
aaksenov@ncfu.ru*

Создание новых классов лекарственных препаратов является актуальной задачей, в решение которой вовлечено значительное число научных коллективов. Особое место занимает поиск новых молекулярных каркасов для поиска противоопухолевых препаратов и более эффективных путей синтеза уже известных структур с противораковой активностью.

В последнее время среди новых синтетических методов большое значение приобретают: metalfree C-H -функционализация, трансаннелирование, ring economy - процессы. Именно развитию таких методологий в сочетании с методологией, включающей дизайн “умных реакционных сред”, которая успешно развивается в нашей лаборатории, посвящен этот доклад. Он включает разработку методов синтеза на основе реакций индолов с непредельными нитросоединениями и нитроалканами. Основываясь на этой методологии, удалось получить большое количество соединений с высокой противораковой активностью, причем ряд веществ проявляют редкое свойство – обратную дифференциацию. Некоторые соединения обладают противопаразитарной активностью в отношении лейшманиоза.

Представленные в докладе исследования выполнены при финансовой поддержке РФ (проект № 18-13-00238) и РФФИ (проект № 19-03-00308а).

НЕОЖИДАННАЯ ЦИКЛИЗАЦИЯ *ОРТО*-НИТРОХАЛКОНОВ В 2-АЛКИЛИДЕНИНДОЛИН-3-ОНЫ

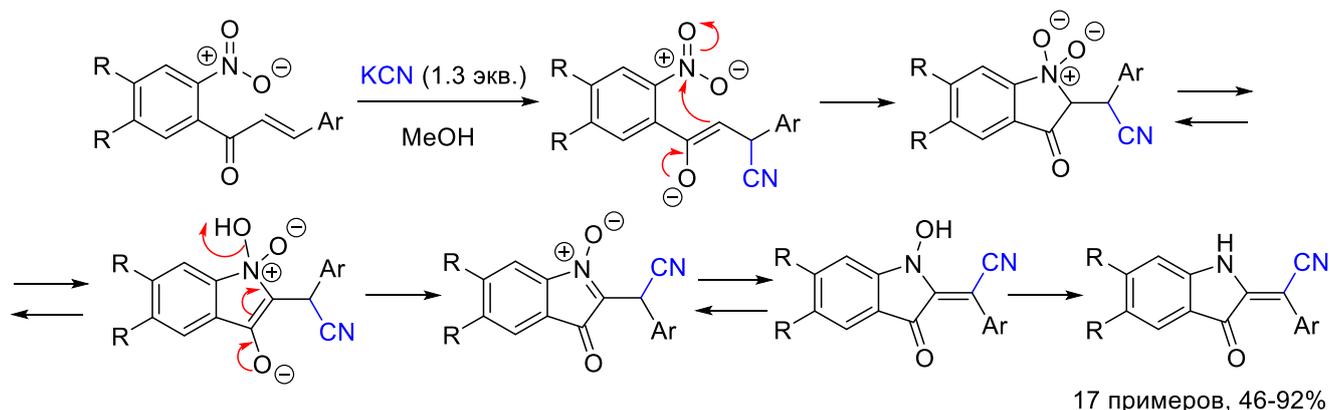
Н.А. Аксенов, Д.А. Аксенов, Д.С. Аксенова, А.В. Аксенов

Северо-Кавказский федеральный университет, ул. Пушкина, 1а, Ставрополь, 355009, Россия

e-mail: radioanimation@rambler.ru

Трудно переоценить важность производных 2-алкилидениндолин-3-она для современной медицинской химии. Индирубин, основной компонент Тирского пурпура, также известен как активный компонент традиционной китайской травяной медицины, в то время как его многочисленные синтетические производные демонстрируют мощное и высокоселективное фармакологическое ингибирование гликогенсинтаз-киназ и циклин-зависимых киназ. Эти молекулы вызывают апоптоз раковых клеток человека и имеют многообещающий потенциал для применения при лечении ряда нейродегенеративных состояний, таких как болезнь Альцгеймера.

В данном докладе мы хотим представить оригинальный подход к синтезу родственных соединений, используя процесс, родственной реакции Байера-Дрюсона. Мы обнаружили, что присоединение KCN к 2'-нитрохалконам наблюдается только в присутствии эквимольных количеств уксусной кислоты, в то время, как проведение реакции в ее отсутствии приводит к образованию реакционной смеси с глубоким сине-зеленым цветом. Подкисление полученного раствора дает ϵ -2-(3-оксоиндолин-2-илиден)-2-фенилацетонитрилы с хорошим и высоким выходом. Хотя синтез данных веществ был показан ранее¹, наш процесс основан на весьма доступных альдегидах и *o*-нитроацетофенонах, что позволило нам менее, чем за неделю получить библиотеку из 17 соединений, результаты опубликованы в журнале RSC advances². Большая часть из них не была описана ранее, а также не изучена их биологическая активность. В данный момент полученные образцы изучаются нашими коллегами.



Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 19-73-00091).

- V.S. Velezheva, P.J. Brennan, V.Yu. Marshakov, D.V. Gusev, I.N. Lisichkina, A.S. Peregudov, L.N. Tchernousova, T.G. Smirnova, S.N. Andreevskaya, A.E. Medvedev, *J. Med. Chem.*, 2004, 47(13), 3455 - 3461.
- N.A. Aksenov, D.A. Aksenov, N.A. Arutiunov, D.S. Aksenova, A.V. Aksenov, M. Rubin, *RSC Adv.*, 2020, 10, 18440-18450.

МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЦИКЛОСПОРИНА А И ПРОДУКТА $N \rightarrow O$ -АЦИЛЬНОГО СДВИГА

А.А. Баранова¹, В.А. Алферова^{1,2}, В.А. Коршун^{1,2,3}, А.А. Чистов^{2,3,4}, М.В. Бирюков^{1,5}, И.А. Иванов³, А.П. Тюрин^{1,2}

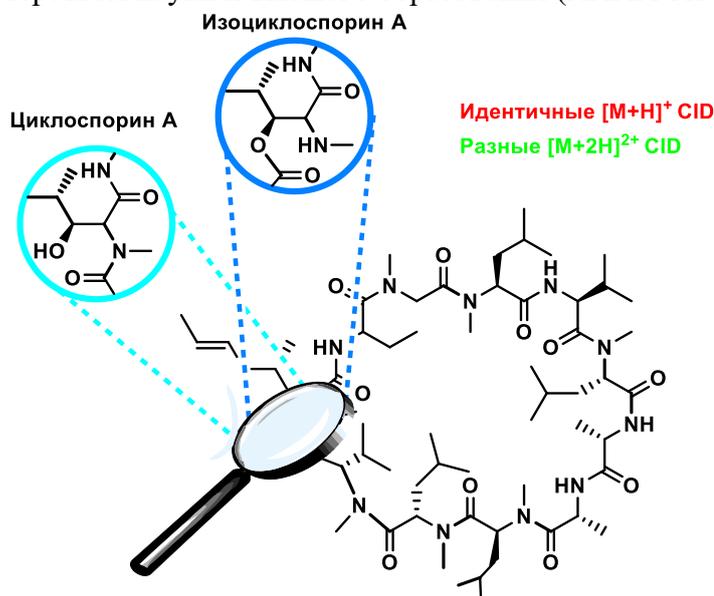
¹ФГБНУ НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе; ²Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»; ³ФГБНУ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН; ⁴ФГБНУ Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича; ⁵Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, биологический факультет

Циклоспорины представляют собой класс циклических пептидов, содержащих β -гидрокси- N -метиламинокислоту. Циклоспорин А является наиболее изученным циклоспорином и используется в клинике в качестве иммунодепрессанта [1]. Одной из примесей в препаратах на основе циклоспорина А является изоциклоспорин А, продукт $N \rightarrow O$ -ацильного сдвига [2, 3].

В результате анализа масс-спектров образцов циклоспорина А были обнаружены характеристические отличия во фрагментации двухзарядных ионов $[M+2H]^{2+}$ циклоспорина А и изоциклоспорина А. Это позволяет однозначно определять циклические пептиды, содержащие β -гидрокси- N -метиламинокислоты и изомерные депсипептиды. Вероятно, данный эффект обусловлен тем, что характерный $N \rightarrow O$ -ацильный сдвиг в данном типе частиц подавляется протонированием β -гидроксильной группы.

Разработанный метод удобен для анализа примесей в препаратах на основе циклоспорина А, поскольку не требует ни хроматографических стандартов, ни постколоночной дериватизации. Кроме того, обнаруженное подавление перегруппировки в двухзарядных ионах может быть в дальнейшем использовано для контроля качества фармацевтических препаратов и для идентификации других β -гидрокси- α -аминокислот в природных и синтетических пептидах.

Работа частично поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (№ 20-33-70215) и Министерством науки и высшего образования (АААА-А18-118011650008-9).



Литература

1. Survase S.A., Kagliwal L.D., Annapure U.S., Singhal R.S. *Biotechnol. Adv.* **2011**, 29, 418–435.
2. Magni F., Arnoldi L., Del Puppo M., Galli Kienle M. *Peptides*. **1995**, 16, 1335–1341.
3. Arnoldi L., Manzocchi A., Magni F., Del Puppo M., Galli Kienle M. *Bioorg. Chem.* **1997**, 25, 110–116.

РАЗРАБОТКА СПОСОБА ПОЛУЧЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ 2-(2,4-ДИХЛОРФЕНИЛ)-1,3-БИС(1Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-1-ИЛ)-2-ПРОПАНОЛА

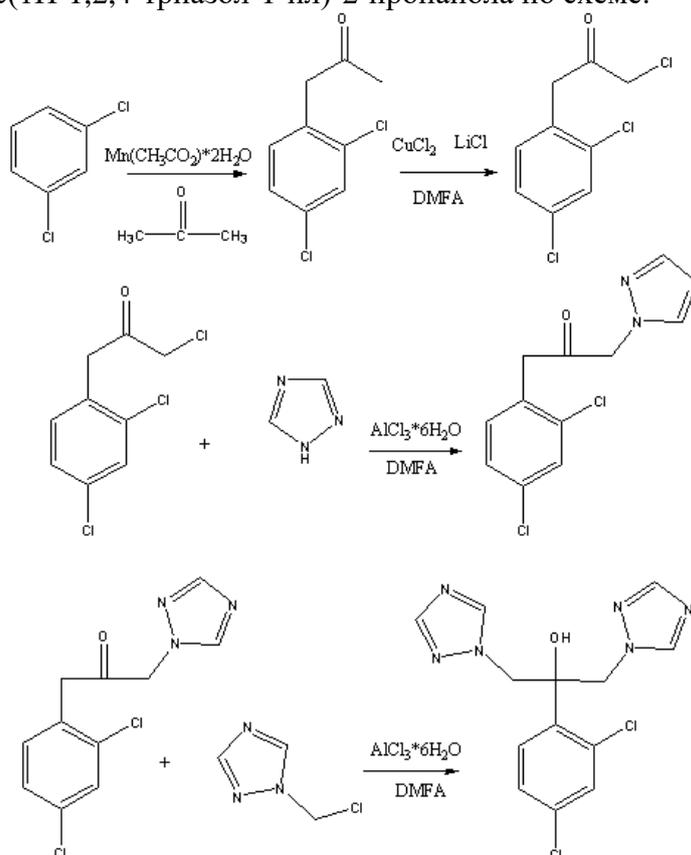
Л.В. Спатлова, А.Д. Барсукова

*Казанский национальный исследовательский технологический университет,
Инженерный химико-технологический институт, Казань, Россия*

В настоящее время производство фармацевтических субстанций является одной из важнейших подотраслей фармацевтической промышленности в Российской Федерации. Это связано с некачественным производством китайских и индийских фармацевтических субстанций, а также программа «Фарма-30» направлена на поддержку и развитие производства фармацевтических субстанций в России.

В настоящее время отмечена тенденция к росту числа грибковых заболеваний, в связи с этим возрастает потребность в эффективных противогрибковых средствах (антимикотиках). В противогрибковых лекарственных препаратах в основном в качестве действующего вещества применяют флуконазол. Изучение с использованием программы PASS Online [1] биологической активности производных триазолов показало, что хлорзамещенный аналог флуконазола обладает более высокой противогрибковой активностью.

В литературе известны способы получения флуконазола, но они все имеют свои недостатки, а именно сложность синтеза и продукт обладает невысокой стабильностью при формировании из него лекарственных форм. Нами разработан новый способ получения 2-(2,4-дихлорфенил)-1,3-бис(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-2-пропанола по схеме:



1-(2,4-дихлорфенил)-пропан-2-он был получен из 1,3-дихлорбензола и ацетона через трёхвалентный ацетат марганца. Затем синтезирован 1-хлоро-3-(2,4-дихлорфенил)-пропан-2-он хлорированием 1-(2,4-дихлорфенил)-пропан-2-она хлоридом меди (II) в среде ДМФА, в качестве катализатора применялся хлорид лития.

Литература

[1] <http://way2drug.com/passonline> (Pass Online [Электронный ресурс])

АНАЛИЗ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ ЛЕВОФЛОКСАЦИНА С ИОНАМИ МАГНИЯ

Н.В. Изможерова, Н.А. Белоконова, В.М. Бахтин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Введение. Фторхинолоны – широко применяемые антибактериальные средства, многочисленные нежелательные эффекты которых включают повреждение сухожилий, хрящей, разрыв аорты, удлинение интервала QT. Одним из механизмов развития данных реакций является нарушение обмена магния в тканях вследствие образования прочных комплексных соединений. Характеристика такого комплексобразования необходима для детального изучения патогенеза нежелательных реакций и разработки схем их профилактики.

Цель: анализ условий образования и прочности комплексных соединений левофлоксацина с ионами магния.

Материал и методы. рН среды, при котором происходит наиболее выраженное комплексобразование левофлоксацина с магнием, определялся спектрофотометрически по анализу смещения характеристических полос поглощения вещества. Спектры поглощения раствора левофлоксацина 0,00003 М оценивались при рН 2,0 (серная кислота), 7,4 (фосфатный буфер), 9,0 (фосфатный буфер) в присутствии или отсутствии сульфата магния 0,001 М.

Оценка прочности комплексного соединения проводилась по авторской методике (патент 2680519 Российская Федерация), в основе которой лежит оценка влияния исследуемого вещества на течение модельной реакции образования грубодисперсной системы фосфатов магния, скорость которой оценивается турбидиметрически по величине падения светопропускания за три минуты. Введение в реакционную систему исследуемого вещества сопровождается образованием комплексных соединений магния, что приводит к снижению скорости образования грубодисперсной системы. Прочность комплекса выражается относительно комплексобразующих свойств этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА), принимаемых за единицу. Дополнительно для сравнения с левофлоксацином были оценены комплексобразующие свойства цитрата натрия. Данные представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение. Использованы дисперсионный анализ ANOVA и критерий Шеффе для парных апостериорных сравнений. Различия считались значимыми при $p < 0,050$.

Результаты. Спектр поглощения раствора левофлоксацина 0,00003 М имел 2 пика в среде рН = 2,0 (224 и 292 нм), не изменяющиеся в присутствии сульфата магния 0,001 М. При рН = 7,4 и 9,0 спектр поглощения характеризовался наличием четырёх пиков (228, 255, 287, 331 нм). В присутствии $MgSO_4$ третий пик смещался на 2 нм вправо (289 нм), четвёртый – на 3 нм влево (328 нм), что говорит об образовании комплексных соединений в слабощелочной среде.

Комплексообразующая активность раствора трилона Б 0,001 М составила $1,00 \pm 0,01$, цитрата натрия 0,001 М – $0,25 \pm 0,07$, левофлоксацина 0,001 М – $0,92 \pm 0,06$. Различие свойств трёх исследованных лигандов подтверждено статистически ($p < 0,001$, ANOVA). Трилон Б и левофлоксацин проявляли значимо более выраженные комплексобразующие свойства по отношению к магнию, чем цитрат-ион ($p < 0,001$ в обоих случаях, критерий Шеффе), однако не различались между собой ($p = 0,136$, критерий Шеффе).

Известные константы нестойкости pK комплексных соединений магния с ЭДТА и цитрат-ионами, равные соответственно 8,69 и 3,29, ассоциируются с эмпирическими значениями показателя комплексобразующей активности данных лигандов.

Заключение. Проявляемая в слабощелочной среде комплексобразующая активность левофлоксацина по отношению к ионам магния сопоставима с активностью ЭДТА и превосходит аналогичный показатель цитрат-иона. Высокая комплексобразующая способность фторхинолонов обуславливает возможность их конкуренции с биоорганическими лигандами за ионы Mg^{2+} , что проявляется нарушением магниевых-зависимых процессов.

РОЛЬ АЛЬБУМИНА В МОДИФИКАЦИИ КИНЕТИКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ И ТОКСИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Д.А. Белинская¹, П.А. Воронина¹, В.И. Шмурак¹, А.А. Баталова¹, Н.В. Гончаров^{1,2}

¹НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека ФМБА России, Ленинградская обл., г. п. Кузьмоловский; ²ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия

Альбумин – это главный белок крови млекопитающих, где его концентрация составляет 500-700 мкМ. Молекула белка не покрыта углеводной оболочкой и может связывать практически все известные лекарственные препараты и токсические вещества. Альбумин в значительной степени определяет их фармако- и токсикокинетику, транспортируя к тканям-мишеням или местам их биотрансформации. Выявлены два первичных сайта взаимодействия альбумина с лигандами (Садлоу I и Садлоу II), а также несколько вторичных сайтов. Накапливаются данные о ферментативной активности альбумина: псевдоэстеразной (необратимое связывание субстрата с белком) и истинно эстеразной (связывание субстрата с активным центром белка с последующим распадом комплекса на фермент и продукт). Установлена гидролитическая активность альбумина и по отношению к некоторым фосфорорганическим соединениям (ФОС). Трехмерная структура альбумина достаточно лабильна, так что при взаимодействии с молекулой альбумина разных веществ имеют место такие эффекты как кооперативность и аллостерическая модуляция, обычно присущие мультимерным белкам. Эти особенности позволяют предположить, что направленным воздействием на альбумин с помощью молекул, модулирующих его связывающие и/или эстеразные свойства, можно влиять на процесс взаимодействия белка с ФОС, что в свою очередь может стать вспомогательным вариантом детоксикации отравляющих веществ в кровеносном русле. Особый интерес представляют модуляторы из уже известных компонентов антидотной и адьювантной терапии. Исследование взаимного влияния при взаимодействии этих веществ с альбумином позволит разработать оптимальную рецептуру для оказания фармакологической помощи при отравлениях органофосфатами.

В наших исследованиях для изучения роли альбумина в модификации кинетики лекарственных и токсических соединений был применен комплексный подход, сочетающий модельные, химические и биохимические методы. В экспериментах *in silico* и *in vitro* было продемонстрировано влияние модификации свободной тиоловой группы Cys34 на функциональные характеристики альбумина. В серии вычислительных и биохимических экспериментов был выявлен ингибирующий эффект жирных кислот, лекарственных препаратов ибупрофена, варфарина и диазепама на эстеразную активность белка. В экспериментах *in vivo* было продемонстрировано, что применение декофеинизированного экстракта зеленого чая (ЭЗЧ) в качестве пищевой добавки снижало степень проявления отставленной патологии после острого отравления крыс параоксоном. Эксперименты *in vitro* выявили, что полифенолы зеленого чая оказывают активирующее влияние на истинно эстеразную активность альбумина по отношению к параоксону. Сделан вывод, что модуляция функциональных свойств альбумина полифенолами ЭЗЧ играет одну из ключевых ролей в их плеiotропном эффекте, повышающем эффективность антидотной терапии. Установлен эффект усиления эстеразной активности альбумина реактиватором холинэстераз карбоксимом. Механизм этого явления и роль альбумина в терапевтическом эффекте реактиваторов при отравлении ФОС представляет не только теоретический, но и практический интерес и требует дальнейшего изучения.

Полученные данные свидетельствуют о важной роли альбумина в модификации кинетики ксенобиотиков и о принципиальной возможности использования модуляторов функциональных свойств белка в качестве компонентов адьювантной терапии при отравлении ФОС.

Работа выполнена в рамках госзадания АААА-А18-118012290142-9 и при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 18-015-00304).

АНТИМИКРОБНАЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ПАТОГЕНОВ КАК АЛЬТЕРНАТИВА ИЛИ ДОПОЛНЕНИЕ К АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

Д.Б. Березин¹, А.В. Кустов^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Ивановский государственный химико-технологический университет», НИИ макрогетероциклических соединений, г. Иваново; E-mail: berezin@isuct.ru

² ФГБУН Институт химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук, г. Иваново

Фиксируемый в мире в течение последних лет ощутимый рост числа патогенных микроорганизмов, резистентных к большинству антибиотиков, свидетельствует о необходимости привлечения альтернативных средств борьбы с инфекционными заболеваниями, одним из которых является метод антимикробной фотодинамической терапии (АФДТ) [1-4]. АФДТ предполагает возникновение селективного фототоксического лечебного эффекта в отношении пораженных тканей, например, в случае раневых или ожоговых инфекций, в результате совместного действия на них трех компонентов – фотосенсибилизатора (ФС), кислорода и видимого излучения (600-800 нм). Преимуществами АФДТ являются низкая инвазивность процедуры, малое время инкубации препарата (ФС), локальный терапевтический и минимизация побочных эффектов, высокая вероятность иммунного ответа организма и отсутствие резистентности к препаратам и методике в целом.

По сравнению с противоопухолевой ФДТ направление АФДТ имеет ряд особенностей. Так, если развитию собственно ФДТ препятствуют три основных ограничения – малая проникающая способность света, дефицит O₂ в пораженных тканях и невысокая селективность препаратов в отношении клеток-мишеней, то в случае АФДТ актуальным является только третий фактор, поскольку речь идет, в основном, о терапии локализованных (поверхностных) инфекций. При этом особую важность для АФДТ приобретает наличие в малотоксичной молекуле ФС катионных групп, с одной стороны, и состав лекарственной формы, наносимой на пораженные участки локально и включающей как препятствующее агрегации препарата биосовместимое ПАВ, так и некоторые компоненты, необходимые для улучшения трансмембранного транспорта ФС. В докладе обсуждаются собственные и литературные данные, посвященные различным аспектам АФДТ, характеристикам ФС и их лекарственных форм [1-8].

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (проект № 20-53-00038).

- [1]. M. Wainwright, T. Maisch, S. Nonell, K. Plaetzer, A. Almeida, G.P. Tegos, M.R. Hamblin // Lancet Infect. Dis. 2017. V. 17(2). P. e49–e55.
- [2]. А.В. Кустов, Д.Б. Березин, О.И. Койфман, Антимикробная и противовирусная фотодинамическая терапия: механизмы, мишени, перспективы клинического применения. / В кн.: Функциональные материалы на основе тетрапиррольных макрогетероциклических соединений. М: Ленанд, 2019. С. 532-581.
- [3]. A.V. Kustov, D.V. Belykh, N.L. Smirnova, E.A. Venediktov, T.V. Kudayarova, S.O. Kruchin, D.B. Berezin // Dyes Pigm. 2018. V. 149. P. 553-559.
- [4]. A.V. Kustov, T.V. Kustova, D.V. Belykh, I.S. Khudyaeva, D.B. Berezin // Dyes Pigm. 2020. V. 173. 107948.
- [5]. C. Giancola, M. Caterino, F. D’Aria, et al // Int. J. Biol. Macromol. 2020. V. 145. P. 244-251.
- [6]. Kustov A.V., Belykh D.V., Startseva O.M., Kruchin S.O., Venediktov E.A., Berezin D.B. // Pharm. Analyt. Acta. 2016. V. 7(5). P. 480.
- [7]. D.B. Berezin, A.V. Kustov, M.A. Krestyaninov, D.V. Batov, N.V. Kukushkina, O.V. Shukhto // J. Mol. Liq. 2019. V. 283. P. 532-536.
- [8]. A.V. Kustov, D.V. Belykh, N.L. Smirnova, I.S. Khudyaeva, D.B. Berezin // J. Chem. Thermodyn. 2017. V. 115. P. 302-306.

ИЗВЛЕЧЕНИЕ НАИМЕНОВАНИЙ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ И БЕЛКОВ ИЗ ТЕКСТОВ НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ

Н.Ю. Бизюкова, О.А. Тарасова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича» (ИБМХ)

Цель: Разработка и оптимизация алгоритма для автоматизированного извлечения наименований низкомолекулярных органических соединений и белков из текстов научных публикаций на основе аннотированных корпусов CHEMDNER и ChemProt и апробация автоматизированного поиска ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ из аннотаций публикаций, релевантных ингибированию обратной транскриптазы ВИЧ.

Материалы и методы: алгоритм был построен с использованием языка Python и библиотеки scikitlearn на основе метода Conditional Random Fields (CRF). Параметры, используемые в CRF, были оптимизированы с целью достижения максимальной точности распознавания. В качестве обучающих выборок использовались корпуса CHEMDNER для извлечения наименований низкомолекулярных органических соединений и ChemProt для извлечения наименований белков. CHEMDNER и ChemProt состоят из аннотаций различных тематик, размеченных вручную группой экспертов. Перед подачей на вход модели тексты были токенизированы с использованием библиотеки nltk Python. Для разметки наименований использовались обозначения «SOBIE», где S – single – наименование, состоящее из одного слова, B, I, E – begin, inside, end – начальное, промежуточные и конечные слова составного наименования, O – out – слова, не относящиеся к наименованиям химических соединений или белков. Качество распознавания алгоритмом CRF оценивалось по параметрам precision, recall и F1-score. Для апробации извлечения данных о наименованиях низкомолекулярных органических соединений-ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ применяли корпус полных текстов и аннотаций статей, релевантных тематике ингибирования обратной транскриптазы ВИЧ.

Результаты: разработан алгоритм на основе CRF для распознавания наименований низкомолекулярных органических соединений и белков в текстах, оценены характеристики качества распознавания и исследованы различные способы увеличения точности. С использованием алгоритма были проаннотированы научные публикации, посвященные ингибированию обратной транскриптазы ВИЧ. При валидации модели были достигнуты значения precision, recall и f1-score 0,92, 0,86 и 0,89 соответственно. Для извлечения наименований химических соединений из текстов по ингибированию ВИЧ – 0,74, 0,69 и 0,76.

Выводы: разработан алгоритм автоматизированного извлечения наименований низкомолекулярных органических соединений и белков. Разработанный алгоритм может быть в дальнейшем использован для извлечения информации о наименованиях низкомолекулярных органических соединений, взаимодействующих с конкретными белками-мишенями, белков, вовлеченных в патогенез различных заболеваний для оценки механизмов развития патологических процессов.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-75-10097.

К ВОПРОСУ О ВЫБОРЕ ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ АНТИКОАГУЛЯНТНОГО ДЕЙСТВИЯ НОВЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Буслаева Н.Н., Калинин Е.П.

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г.Тюмень, 625023, Россия

e-mail: Natalie.Buslaeva@gmail.com

Фармакологические средства, обеспечивающие контролируемую регуляцию активности системы гемостаза, являются одной из самых востребованных групп лекарственных препаратов. Это обусловлено высокой частотой тромбеморрагических осложнений, сопровождающих широкий спектр патологических состояний, включающий сердечно-сосудистые, инфекционные и другие заболевания.

Изучение растений как источников соединений, обладающих способностью тормозить полимеризацию фибрина, и как следствие – тромбообразование, является одним из направлений исследований, выполняемых в лабораториях Тюменского ГМУ на протяжении длительного времени. В ходе исследований было доказано наличие в ряде семейств растений, произрастающих в Западной Сибири, пептидных соединений, выражено и дозозависимо тормозящих формирование полимерного фибрина в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. Возможность создания на основе изучаемых биологически-активных веществ фармакологических средств побуждает к детальному изучению структурных и функциональных характеристик растительных пептидов.

В настоящем исследовании оценивали влияние пептидных антикоагулянтов, полученных из различных природных источников, используя такие коагуляционные тесты, как: активированное частичное тромбопластиновое время; протромбиновое время; тромбиновое время; тесты, характеризующие активность фибринолитической системы, образование и уровень фибринмономеров; тесты, характеризующие аутополимеризацию фибринмономеров; тесты, характеризующие активацию фибриногена протеазами в присутствии тестируемых соединений. Подобранный комбинация рутинных клоттинговых тестов, широко применяемых в клинической практике, и инструментальных тестов, предназначенных для решения научно-исследовательских задач, помогает на этапе лабораторной оценки нового биологически активного соединения или фармакологического средства детализовать механизм действия эффектора на свертывающую систему крови, установить точки приложения реализуемого эффекта, что впоследствии позволит определить спектр патологических состояний, для которых целевое соединение окажется наиболее эффективным и проводить дальнейшие доклинические и клинические исследования.

СОЗДАНИЕ КОНТЕЙНЕРОВ НА ОСНОВЕ МЕТАЛЛ-ОРГАНИЧЕСКИХ КАРКАСНЫХ СТРУКТУР ДЛЯ ДОСТАВКИ БИОЛОГИЧЕСКИ- АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

В.В. Бутова, О.А. Бурачская, М.А. Солдатов

*Международный исследовательский институт интеллектуальных материалов, Южный
федеральный университет, г. Ростов-на-Дону, ул. Андрея Сладкова 178/24*

Металл-органические координационные полимеры (МОКП) представляют собой пористые материалы с большой удельной поверхностью и модульной структурой [1]. Доставка лекарств является одним из специфических приложений МОКП, которое в настоящее время привлекает большое внимание. МОКП были протестированы для доставки таких препаратов, как ибупрофен, бусульфан, цидофовир, NO и специфических противоопухолевых препаратов [2-5]. Однако не каждый МОКП может применяться для биомедицины. Во-первых, размер частиц в нано-диапазоне имеет решающее значение для успешной доставки лекарств. Кроме того, МОКП должен быть химически стабильным для контроля высвобождения лекарственного средства. С этой точки зрения циркониевые МОКП привлекает большое внимание благодаря своей стабильности и контролируемым размерам пор и частиц. UiO-66 состоит из 1,4-бензолдикарбоксилата (BDC) в качестве линкера и ионов циркония (IV). Этот МОКП устойчив ко многим растворителям и термически стабилен до 500° С. UiO-66 применялся в качестве носителей для таких препаратов, как трамадол [6], алендронат [7], ципрофлоксацин [8].

В настоящей работе мы сравнивали три вида циркониевых МОКП на предмет возможной загрузки модельного биологически-активного вещества (БАВ) – лейцина. Сравнение производилось с наиболее изученным циркониевым МОКП – UiO-66. Далее мы получили его аналог с порами аналогичного размера и формы с дополнительными аминогруппами – UiO-66-NH₂. Кроме того, в сравнении участвовал МОКП с меньшим размером пор – MOF-801. Для каждого из данных соединений на первом этапе была оптимизирована методика синтеза, позволившая получить данные пористые материалы в виде наночастиц. Фазовая чистота материалов контролировалась методами порошковой рентгеновской дифракции и ИК-спектроскопии, размер частиц – с помощью просвечивающей электронной микроскопии, а пористость рассчитывалась на основе изотерм адсорбции азота. С отобранными образцами проводили пост-синтетический обмен. Для этого порошок соответствующего МОКП выдерживали в растворе лейцина 16-75 часов. Контроль загрузки препарата осуществляли методами ИК-спектроскопии и термогравиметрического анализа. В результате был сделан вывод, что малый размер пор MOF-801 не позволяет использовать его как носитель для рассмотренного БАВ. В то же время, UiO-66 и UiO-66-NH₂ разместили молекулы лейцина в пористой матрице. При этом аминогруппы UiO-66-NH₂ позволяют сформировать дополнительные водородные связи с карбоксильной группой лейцина, что увеличивает загрузку препарата.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 19-73-10069)

1. V.V. Butova, M.A. Soldatov, A.A. Guda, K.A. et al., Russ. Chem. Rev., 85 (2016) 280-307.
2. J. Della Rocca, D.M. Liu, W.B. Lin, Accounts Chem. Res., 44 (2011) 957-968.
3. Y. Bai, Y.B. Dou, L.H. Xie, et al., Chemical Society Reviews, 45 (2016) 2327-2367.
4. A.R. Muguruza, R.F. de Luis, N. Iglesias, et al., J. Inorg. Biochem., 205 (2020).
5. A. Pandey, N. Dhas, P. Deshmukh, et al., Coord. Chem. Rev., 409 (2020).
6. S. Javanbakht, M. Shadi, R. Mohammadian, et al., J. Drug Deliv. Sci. Technol., 54 (2019).
7. X.Y. Zhu, J.L. Gu, Y. Wang, et al., Chem. Commun., 50 (2014) 8779-8782.
8. M. Nasrabadi, M.A. Ghasemzadeh, M.R.Z. Monfared, New Journal of Chemistry, 43 (2019) 16033-16040.

ИЗМЕНЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ НЕЙРОФИБРОМАТОЗНЫХ ОПУХОЛЕЙ, АССОЦИИРОВАННЫЕ УТРАТОЙ ГЕНА *NF2*

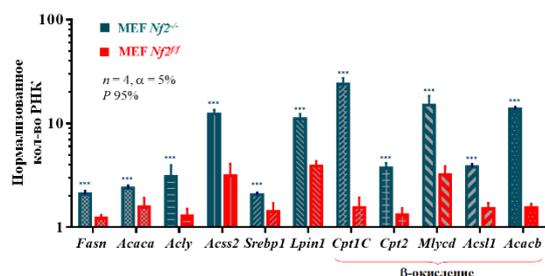
Л.А. Браун, Э.Э. Варпетян, Д.А. Тюльганова, Ф.В. Куликов, В.Е. Мариевский, Д.С. Степанова, Н.Л. Шимановский

ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России

Нейрофиброматоз второго типа (НФ II) – аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся образованием множественных доброкачественных опухолей, преимущественно шванном и менингиом, локализующихся в ЦНС и по ходу периферических нервов, которое не поддается медикаментозному лечению.

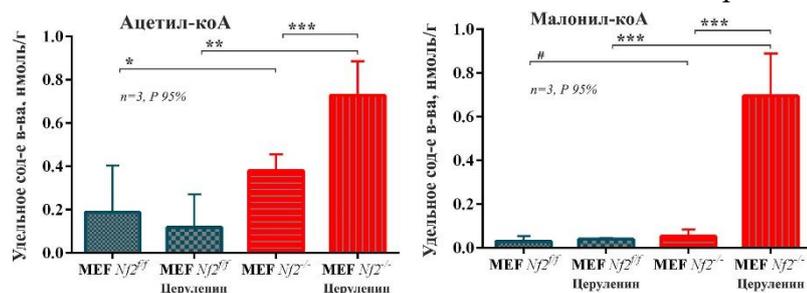
Был проведен скрининг коллекции биологически активных соединений из разных классов лекарственных веществ ICCV Known Bioactives на НФ II клеточных моделях. Кандидатами для дальнейшего изучения стали вещества классов: статины, бисфосфонаты и ингибиторы синтазы жирных кислот. Ранее было показано, что у некоторых раковых клеток повышена скорость липогенеза. Мы установили, что в клетках опухолей, возникающих при НФ II, несмотря на их доброкачественную природу, наблюдался такой же метаболический сдвиг.

Для подтверждения гипотезы о различных уровнях метаболизма в опухолевых и нормальных клетках, мы измерили экспрессию генов белков, участвующих в реакциях синтеза и β -окисления жирных кислот.



Результаты к ПЦР показали значительное повышение уровня экспрессии всех исследуемых генов в клетках линии MEF *Nf2*^{-/-}, причём наиболее существенные различия наблюдались в группе генов, продукты которых связаны с реакциями бета-окисления жирных кислот.

Методом УВЭЖХ-МС/МС измерили внутриклеточные уровни ацетил- и малонил-коА, при этом часть клеток обработав церуленином.



Результаты эксперимента подтверждают резкое повышение уровня метаболизма в *Nf2*^{-/-} отрицательных клетках, а также свидетельствуют о различной реакции клеток MEF *Nf2*^{-/-} и MEF *Nf2*^{ff} на воздействие церуленина. Было обнаружено двукратное повышение базового уровня ацетил-коА в клетках MEF *Nf2*^{-/-}. Базовые уровни малонил-коА в клетках MEF *Nf2*^{-/-} и MEF *Nf2*^{ff} отличались незначительно, что, по-видимому, объясняется более высокой скоростью потребления малоната *Nf2*-отрицательными клетками в последующих реакциях. Под действием церуленина в клетках MEF *Nf2*^{-/-} содержание ацетил-коА и, особенно, малонил-коА резко повышалось (десятикратная разница для малонил-коА). В клетках MEF *Nf2*^{ff} уровни данных соединений под действием церуленина не менялись или даже понижались (ацетил-коА), что свидетельствует о существовании отрицательной обратной связи, нарушающейся с утратой гена *Nf2*.

Из приведенных результатов можно сделать вывод, что *Nf2*-отрицательные клетки характеризуются повышенной метаболической активностью относительно нормальных.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ (проект № 19-015-00195).

ТЕХНОЛОГИИ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В МОДЕЛИРОВАНИИ МУЛЬТИТАРГЕТНОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

П.М. Васильев¹, А.Н. Кочетков¹, М.А. Перфильев¹, А.Р. Королева¹, А.П. Саранульцев²

¹Волгоградский государственный медицинский университет

²Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина

В настоящее время методы искусственного интеллекта широко применяются в различных областях науки и техники для обработки самых разных данных и построения моделей разнообразного характера. Одной из центральных технологий искусственного интеллекта является технология искусственных нейронных сетей (ИНС). Любое химическое соединение при введении его в человеческий организм взаимодействует с достаточно большим числом белков, поэтому все лекарственные вещества априори обладают мультитаргетными свойствами. В связи с этим сейчас основной стратегией разработки новых лекарственных препаратов является поиск мультитаргетных соединений, для чего активно используются различные методы машинного обучения, в том числе, технология ИНС. Описано использование ИНС для поиска гипогликемических производных флавоноидов [Patra, 2011], для поиска веществ, действующих на G-белок сопряженные рецепторы ЦНС [Agerskov, 2015], для построения интерактома действия известных психотропных препаратов на биомишени ЦНС [Romero-Duran, 2016]. Однако в доступной литературе нам не удалось найти публикаций, посвященных поиску мультитаргетных лекарственных соединений методом искусственных нейронных сетей с использованием докинга.

Проведен расширенный анализ сигнального пути RAGE–NF- κ B, выявлено 34 ключевых биомишени, для которых из 2251 3D-моделей отобрано после верификации 102 валидных 3D-модели. Сформирована верифицированная база данных по структуре и активности 183 известных RAGE-ингибиторов, для которых методами молекулярной механики и квантовой химии построены оптимизированные 3D-конформеры. В программе AutoDock Vina выполнен ансамблевый докинг 183 известных RAGE-ингибиторов в сайты 34 белков-мишеней 102 валидных 3D-моделей, релевантных сигнальному пути RAGE–NF- κ B, определены минимальные значения энергий докинга. С использованием входной матрицы данных по уровням активности и расчетным показателям аффинности известных RAGE-ингибиторов, с помощью технологии искусственных нейронных сетей в программе Statistica построена классификационная консенсусная ансамблевая мультитаргетная модель RAGE-ингибирующей активности – в виде трех ансамблей нейросетей для трех уровней RAGE-ингибирующей активности, по семь нейросетей в каждом ансамбле. При тестировании на обучающей, тестовой и валидационной выборках с применением консенсусного ансамблевого подхода точность прогноза и площадь под ROC-кривой составили: 98.9% и 97.4%; 100% и 100%; 100% и 100% – для уровней RAGE-ингибирующей активности «высокая», «выраженная» и «активно», соответственно. Полученная модель используется для направленного поиска *in silico* мультитаргетных RAGE-ингибиторов с высокой активностью для лечения осложнений при сахарном диабете и болезни Альцгеймера.

Проведен ансамблевый докинг в программе AutoDock Vina 40 соединений ряда 1,3,4-тиадиазина, изученных на модели системного стресса, в сайты 14 белков-мишеней, детерминирующих протекторную активность этих веществ, определены минимальные значения энергий докинга. С использованием обучающей выборки по расчетной аффинности указанных соединений, с помощью технологии искусственных нейронных сетей в программе Statistica, построена мультитаргетная регрессионная модель ингибирующей норадреналиновый транспортер NET активности 1,3,4-тиадиазинов, коэффициент корреляции которой составил $R=0.814$ при достоверности $p=3.94 \cdot 10^{-4}$. Найденная зависимость используется для поиска *in silico* среди производных 1,3,4-тиадиазина корректоров системного стрессорного ответа.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 18-015-00499).

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМЫХ ПАТОЛОГИЙ

М.В. Ведунова, О.С. Вершинина, Е.В. Кондакова, М.В. Лопатенко, М.В. Иванченко

Нижегородский государственный университет им.Н.И.Лобачевского

Увеличение продолжительности жизни населения планеты, наряду с «омоложением» огромного числа патологий ставит перед медициной человечеством в целом проблему определения биологического возраста и поиска высокоспецифичных маркеров возрастных заболеваний. В настоящее время одним из перспективных подходов в диагностике возраст-ассоциированных патологий являются полногеномные эпигенетические исследования. Основанные на определении метилирования отдельных участков ДНК методы молекулярной диагностики могут позволить получить информации об изменении активности гена и стать сверххранним, персонализированным прогностическим критерием за несколько лет до развития клинической картины заболевания. В настоящее время уже выделено несколько участков ДНК (сайтов метилирования или CpG-сайтов) линейно изменяющих уровень метилирования с возрастом, поиск таких высокоспецифичных маркеров продолжается. Однако, наряду с этим ведется поиск гендер-специфичных эпигенетических маркеров. Более высокая продолжительность жизни женщин, чем мужчин – одна из самых устойчивых закономерностей биологии человека, наблюдаемая вне зависимости от качества жизни и уровня смертности в стране. В то же время, женщины сильнее страдают от ухудшения здоровья на протяжении всей жизни. В связи с этим особую актуальность имеет разработка гендер-специфичных эпигенетических часов и оценка зависимости скорости эпигенетического старения от пола, а так же поиск гендер-специфичных биомаркеров, на основе которых может быть оценен биологический возраст индивида.

Для выявления гендер-зависимых CpG-сайтов были проанализированы 4 больших европейских библиотеки данных полногеномного метилирования (llumine 850 K), включающих мужчин и женщин разного возраста. Специально разработанные алгоритмы, позволили выявить возраст-зависимые изменения метилирования CpG сайтов. Наибольший интерес представляет изменение метилирования CpG сайтов в различных областях функциональных генов, так как информация о роли межгенных участков и некодирующих последовательностей в регуляции активности конкретных генов крайне ограничена. Выделено 592 CpG сайта для мужчин и 1008 CpG сайтов для женщин, которые достоверно изменяют уровень метилирования с возрастом. Данные сайты соответствуют 622 и 404 функциональным генам соответственно.

Наибольшие изменения захватывают гены нервной системы. У обоих полов обнаружено возраст-зависимое метилирование генов ответственных за лиганд-зависимые взаимодействия в нервной системе (Neuroactive ligand-receptor interaction KEGG:04080) и гены относящиеся к биологическому пути Cocaine addiction (KEGG:05030) Причем, не смотря на то, что и у мужчин и у женщин наблюдаются изменения метилирования в данных генах в обеих группах достаточно много уникальных генов. К общим процессам нейрональной активности, по-разному реализуемых в возрастном аспекте у разных полов, можно отнести: активность ГАМКергической системы, адренергической системы (в том числе регуляция вазоконстрикции в норме и при гипоксическом повреждении).

Таким образом, можно говорить о том, что большая часть генов, изменяющих метилирование с возрастом у обоих полов является генами, ответственными за развитие и функционирование нервной системы, как периферической, так и центральной. Интересно отметить, что для мужчин преобладают изменения метилирования генов серотониновой системы, в то время как для женщин изменения затрагивают дофаминергическую систему.

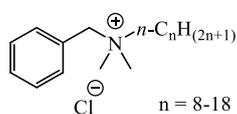
Работа проведена при поддержке гранта Правительства Российской Федерации № 074-02-2018-330 «Цифровая персонализированная медицина здорового старения (ЦПМ-старения): сетевой анализ больших мультиомных данных для поиска новых диагностических, предсказательных и терапевтических целей», гранта РФФИ № 18-315-20003.

СИНТЕЗ НОВЫХ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ И ПРОТИВОГРИБКОВЫХ БИСЧЕТВЕРТИЧНЫХ АММОНИЙНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

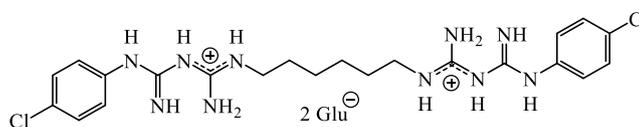
А.Н. Верецагин

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва

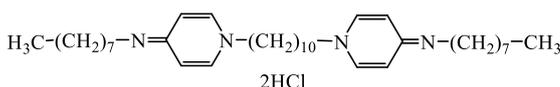
Четвертичные аммонийные соединения (ЧАС) являются одним из наиболее часто применяемых классов дезинфицирующих средств, которые находят применение в больницах, для обработки воды, текстильной, лакокрасочной и пищевой промышленности благодаря их относительно низкой токсичности для человека и животных, и их широкой специфичности противомикробного действия. В настоящее время на Российском рынке медицинских изделий значительная часть антисептических средств сделано на основе ЧАС. Наиболее известные и эффективные антисептики: бензалконий хлорид, мирамистин, хлоргексидин, алексидин, местамидин. Действующим веществом последнего препарата является биспиридиновая четвертичная соль октенидина дигидрохлорид.



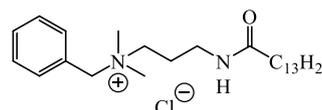
Бензалкония хлорид



Хлоргексидина биглюконат



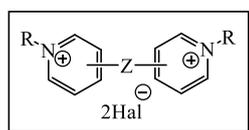
Октенидина дигидрохлорид



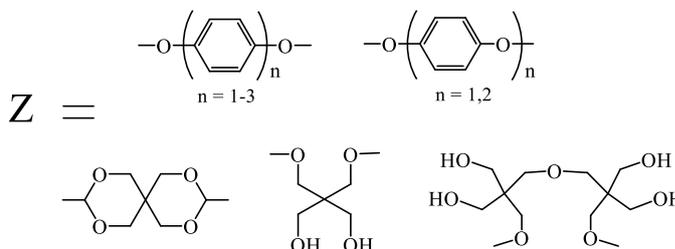
Мирамистин

Известно, что различные штаммы патогенных бактерий со временем вырабатывают резистентность к известным противомикробным лекарственным средствам [1,2]. Поэтому поиск новых химических веществ, обладающих биоцидными свойствами против широкого спектра патогенных и условно патогенных микроорганизмов, а также вирусов, является очень важным.

В настоящей работе предложен оригинальный подход к синтезу нескольких новых типов ЧАС на основе солей пиридина. Путем варьирования спейсера между двумя пиридиновыми ядрами получены бис-ЧАС, обладающие антибактериальной и противогрибковой активностью против широкого спектра высокорезистентных патогенных бактерий (как грамположительных, так и грамотрицательных) и грибов, превосходящей активностью известных антисептиков. Особо следует отметить, что новые ЧАС успешно испытаны против высокорезистентных клинических штаммов (*Escherichia coli* B-3421/19, *Klebsiella pneumoniae* B-2523/18, *Staphylococcus aureus* B-8648), выделенных из клинических образцов при расследовании случаев инфекций в 2016-2018 гг.



R = C_nH_{2n+1}, n = 7-16
Hal = Cl, Br, I



Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 17-73-20260.

Литература

- [1] L. Thomas, J.-Y. Maillard, R.J. Lambert, A.D. Russell, *J. Hosp. Infect.* **2000**, 46, 297.
[2] M.J. Shepherd, G. Moore, M.E. Wand, J.M. Sutton, L.J. Bock, *J. Hosp. Infect.* **2018**, 100, e23.

КОНЬЮГАТЫ ДАУНОРУБИЦИНА С ТРИКАРБОЦИАНИНОВЫМИ КРАСИТЕЛЯМИ

Д.А. Верютин^{1,2,3}, В.А. Алферова^{1,2,5}, М.В. Шувалов^{1,3,5}, О.А. Малоцицкая³, А.А. Чистов^{2,4,5},
Е.А. Мартынова³, К.А. Сапожникова^{2,5}, В.А. Коршун^{1,2,5}

¹ФГБНУ «НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе»; ²ФГБНУ «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН»;

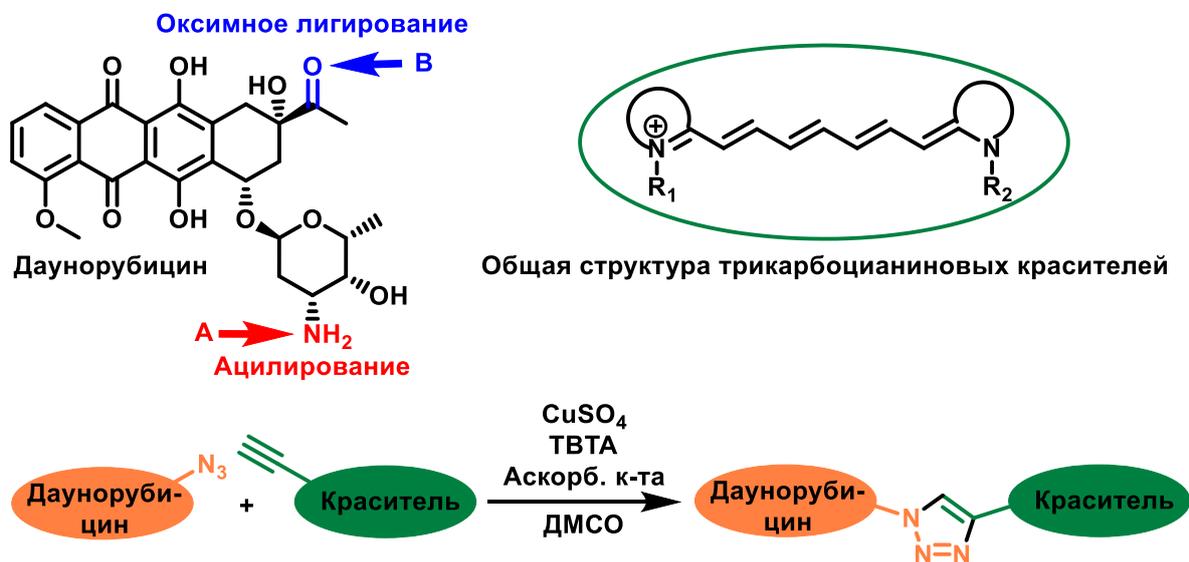
³Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет;

⁴ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н.

Ореховича»; ⁵Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»

Трикарбоцианиновые (гептаметиновые карбоцианиновые) красители флуоресцируют с хорошими квантовыми выходами в области ближнего ИК (650-1350 нм), максимально прозрачной для биологических тканей, поэтому широко применяются для имиджинга *in vivo* и *in vitro* [1]. У таких красителей есть и другие полезные свойства, в частности, средство к опухолевым клеткам, поэтому их используют в онкохирургии для визуализации опухолей при проведении операций [2]. Для наиболее эффективного использования вышеупомянутых уникальных характеристик трикарбоцианиновых красителей мы получили ряд их ковалентных конъюгатов с противоопухолевым антрациклиновым антибиотиком даунорубицином.

В качестве метода конъюгации мы использовали медь-катализируемую реакцию азид-алкинового присоединения (CuAAC), т.к. это превращение имеет несложный протокол, высокоселективно, а также проходит в мягких условиях. В ходе работы мы варьировали структуру красителя, прежде всего с целью установить влияние общего заряда конъюгата на его растворимость, активность и биодоступность. Кроме того, рассматривали влияние сайта модификации антибиотика на реализацию биологических свойств и сохранение высокого уровня цитотоксичности, характерного для немодифицированного антрациклина.



Исследование выполнено при поддержке РНФ в рамках проекта № 20-15-00361.

Литература

1. Hong G., Antaris G., Dai H. *Nature Biomed. Engineer.* **2017**, 1, 0010.
2. Shi C., Wu J.B., Pan D. *J. Biomed. Opt.* **2016**, 21, 5, 050901.

НОВЫЙ ПРОТОТИП ПРОТИВОСУДОРОЖНОГО ПРЕПАРАТА С МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ, ОСНОВАННЫМ НА ИНГИБИРОВАНИИ ERK1/2

Гарбуз Д.Г.¹, Литвинова С.А.², Гайдуков И.О.², Давлетшин А.И.¹, Воронина Т.А.²

¹Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН; ²Институт фармакологии им. В.В. Закусова

Эффективное лечение эпилепсии - одна из важных медицинских и социальных проблем нашего времени. До 30% случаев эпилепсии характеризуются выраженной фармакорезистентностью, что требует поиска новых лекарственных препаратов. ГИЖ-298 - новое производное 4-бензоилпиридиноксима, которое предотвращает судороги дозозависимым образом и снижает летальность до 0% (при 90% смертности в контрольной группе) в тесте максимального электрошока у мышей. Это соединение обладает более высокой эффективностью, чем вальпроевая кислота, стандартный противосудорожный препарат. Кроме того, ГИЖ-298 оказывает выраженное противосудорожное действие на первичные и, особенно, на вторичные эпилептические очаги в модели хронической кобальт-индуцированной эпилепсии, которая генерирует судорожную активность в различных структурах головного мозга крыс с преобладающим эффектом в коре головного мозга и гипоталамусе. Также было показано, что ГИЖ-298 обладает высокой эффективностью при подавлении стабильной формы эпилептического статуса у крыс (вызванного введением D,L-гомоцистеина тиолактона). ГИЖ-298 снижает двигательные проявления, устраняет ЭЭГ-разряды, а также повышает выживаемость обработанных животных до 100% (в контрольной группе 50%). Используя модель максимального электрошока у мышей, мы показали, что введение ГИЖ-298 в дозе 60 мг/кг значительно снижает уровень фосфорилирования ERK1/2 киназ и синапсина, играющего важную роль в развитии судорог. Ингибирующий эффект ГИЖ-298 на ERK1/2 был сопоставим с эффектом вальпроевой кислоты. Исследуя культуру клеток нейробластомы SH-SY5Y, мы показали, что ГИЖ-298 также снижает уровень фосфорилирования ERK1/2 дозозависимым образом *in vitro*. Полученные данные свидетельствуют о том, что механизм защитного действия ГИЖ-298 по крайней мере частично основан на снижении уровня фосфорилирования ERK1/2 путем прямого ингибирования активности вышележащих звеньев ERK-каскада. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что ГИЖ-298 может быть рекомендован для дальнейшего изучения в качестве перспективного противосудорожного препарата.

Работа поддержана грантом РФ №19-14-00167.

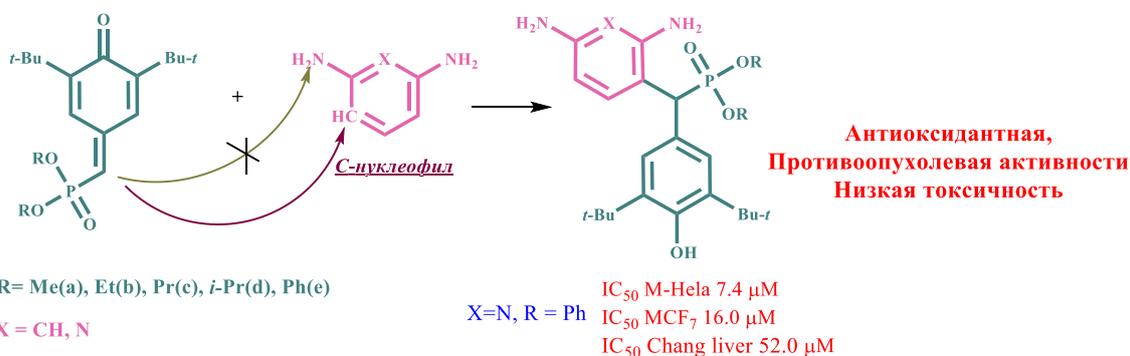
2,6-ДИАМИНОПИРИДИНЫ И 1,3-ДИАМИНОБЕНЗОЛЫ, СОДЕРЖАЩИЕ В ЯДРЕ ПРОСТРАНСТВЕННО-ЗАТРУДНЕННЫЙ ФЕНОЛЬНЫЙ И МЕТИЛФОСФОРНЫЙ ФРАГМЕНТЫ-В КАЧЕСТВЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АНТИОКСИДАНТНЫХ И ПРОТИВОРАКОВЫХ АГЕНТОВ

Э.М. Гибадуллина¹, Т.Т. Нгуен^{1,2}, И.А. Судаков¹, А.С. Сапунова¹, А.Д. Волошина¹,
А.Б. Выштакалюк¹, М.А. Пудовик¹, А.Р. Бурилов¹

¹ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН, 420088, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8. E-mail: elmirak@iopc.ru

²Казанский Национальный Исследовательский Технологический Университет, 420015, г. Казань, ул. Карла Маркса, д. 68

Удобным подходом к синтезу новых диарилметилфосфонатов, является использование фосфорсодержащих циклогексадиенонов в реакциях с нуклеофильными соединениями представленные работами нашей исследовательской группы. Синтез основан на ключевых промежуточных соединениях, ранее описанными нами для синтеза соединений, объединяющих в одной молекуле пространственно-затрудненный фенольный фрагмент, фосфонатную группу, соли аммония, фенолы [1, 2]. Нами впервые предложен элегантный синтез производных бензилфосфоната, содержащих 2,6-диаминопиридиновый или фенилендиаминный фрагменты, основанный на необычном электрофильном ароматическом замещении в 2,6-диаминопиридине или 1,3-диаминобензоле под действием ряда диалкил/дифенил(3,5-ди-*tert*-бутил-4-оксоциклогекса-2,5-диенилиден)метилфосфонатов осуществляемое в отсутствие катализаторов при комнатной температуре [3].



Синтезированные С-арилфосфорилированные производные 2,6-диаминопиридинов и 1,3-диаминобензолов были исследованы на цитотоксичность в отношении нормальных и опухолевых клеточных линий человека. Было показано что апоптоз, вызванный соединением-лидером, протекает по внутреннему пути активации каспазы-9, в котором гибель клеток происходит из-за дисфункции митохондрии.

С-арилфосфорилированные производные 2,6-диаминопиридинов и 1,3-диаминобензолов служат базовыми соединениями для синтеза разнообразных производных, что подтверждено на примере получения новых иминов, амидов, (тио)мочевин на их основе.

1. Гибадуллина Э.М., Шаехов Т.Р., Воронина Ю.К., Пудовик М.А., Бурилов А.Р. *ЖорХ*. 2018, **54**, 532-538. DOI: 10.1134/S1070428018040.
2. R.R. Starodubtseva, E.M. Gibadullina, N.B. Pazilova et al. *Med. Chem. Commun.* 2018, **9**, Iss.12, 2106-2120. DOI: 10.1039/c8md00481a.
3. E.M. Gibadullina, T.T. Nguyen, A. Strelnik et al. *Eur. J. Med. Chem.* 2019, **184** 111735 <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111735>.

АНТИДЕПРЕССИВНЫЕ СВОЙСТВА НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО 4-ФЕНИЛПИРРОЛИДИНОНА

Д.И. Гончар, Д.Н. Ляхман, Вад.В. Негребецкий, Н.М. Киселева

*Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
117997, Российская Федерация, Москва, улица Островитянова, дом 1*

Введение: Депрессия - распространенное психическое расстройство, для которого характерны уныние, потеря интереса или радости, чувство вины и низкая самооценка, нарушения сна или аппетита, вялость и плохая концентрация внимания. По статистике, приведенной Всемирной Организацией Здравоохранения, данным заболеванием страдают более 350 миллионов человек по всему миру. Депрессия поддается лечению, но около 50% сложных клинических случаев не поддаются терапии. Исходя из этого становится актуальным поиск лекарственных препаратов, направленных на лечение депрессивных состояний.

Цель работы: Оценить возможность применения производного 4-фенилпирролидинона (лабораторный шифр VRF_11) для коррекции депрессивных состояний.

Материалы и методы: В исследовании использовали 48 крыс-самцов линии Wistar массой 260 ± 20 г. У животных моделировалось депрессивное состояние методом хронического непредсказуемого легкого стресса по Вилнеру. Крысы были рандомизированы на четыре группы: интактная (без моделирования) ($n=12$), группа с внутривентральным введением VRF_11 125 мг/кг ($n=12$), с пероральным введением флуоксетина 15 мг/кг ($n=12$) и контрольная, с пероральным введением 0,9% NaCl. Для оценки состояния животных проводились поведенческие тесты: норковая камера, приподнятый крестообразный лабиринт, темно-светлая камера и тест вынужденного плавания по Porsolt. Анализ данных проводился с использованием программного обеспечения STATISTICA версии 12.0. Для сравнения групп был проведен двухфакторный ANOVA тест с уровнем значимости 5%.

Результаты поведенческих тестов демонстрируют статистически значимые различия между группами с VRF_11 и контрольными группами. Введение VRF_11 приводило к снижению времени иммобилизации крыс в тесте вынужденного плавания в сравнении с контрольной группой (60 vs 211 сек $p < 0,01$). У крыс, под воздействием VRF_11 увеличилась ориентировочно-исследовательская активность в норковой камере: пересеченные сектора (30 vs 8 $p < 0,01$) и стоек (15 vs 5 $p < 0,01$). В темно-светлой камере снизился латентный период захода в темный отсек (29 vs 129 сек. $P < 0,01$). Тестирование в приподнятом крестообразном лабиринте показало увеличение времени нахождения в темной зоне (173 vs 51 сек. $P < 0,05$) и количества стоек (14 vs 5 $p < 0,01$). Значимых различий в поведении между группами VRF_11 и флуоксетином не наблюдалось. Таким образом, VRF_11 проявил антидепрессивное действие, сопоставимое с действием эталонного антидепрессанта флуоксетина

Вывод: Производное 4-фенилпирролидинона проявляет антидепрессивные свойства в модели хронического непредсказуемого легкого стресса у крыс и является перспективным для дальнейших исследований.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 20-03-00858).

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ПРИ ОСТРОМ ОТРАВЛЕНИИ ОРГАНОФОСФАТАМИ

Н.В. Гончаров^{1,2}, Д.А. Белинская², П.В. Авдонин³

¹НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека ФМБА России, Ленинградская обл.

²Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

³Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, Москва

Органофосфаты принадлежат к числу четырех наиболее распространенных и опасных ксенобиотиков, обладающих нейротоксическим эффектом (три других – это свинец, метилртуть и полихлорированные бифенилы). В настоящее время идентифицируют четыре состояния, обусловленные нейротоксическим действием органофосфатов: холинергический синдром (криз), промежуточный синдром, ФОС-индуцированная отставленная полинейропатия (ФОСИП) и нервно-психическое расстройство, вызванное хроническим воздействием ФОС (ХФР). Три из этих состояний зависят от тяжести острого отравления и степени проявления холинергического синдрома. Базовый антидотный комплекс предназначен для выживания организма в догоспитальный период, но не для предотвращения развития оставленных эффектов острого отравления. Клинические симптомы и диагностические критерии холинергического синдрома описаны во многих статьях и учебниках по токсикологии. Они связаны, прежде всего, с подавлением активности синаптической ацетилхолинэстеразы (АХЭ), последующим накоплением ацетилхолина и, как следствие, гиперактивацией никотиновых и мускариновых рецепторов. Смерть обычно наступает вследствие дыхательной недостаточности, возникающей в результате сочетания центральных и периферических эффектов, паралича дыхательных мышц и угнетения дыхательного центра. Если пациент выживает в течение первых суток после острого отравления, происходят изменения личности, перепады настроения, агрессивные действия и психотические эпизоды, включая шизоидные реакции, генерация параноидальных идей, обострения ранее существовавших проблем психологического характера. Антидотная терапия при отравлении органофосфатами направлена на блокаду ацетилхолиновых рецепторов с помощью атропина, на реактивацию АХЭ с помощью оксимов (карбоксим, пралидоксим, HI-6, дипироксим, токсогонин, обидоксим и ряд других), а также на ослабление судорог с помощью агонистов бензодиазепиновых рецепторов (диазепам, мидазолам и др.). Прогресс в разработке новых средств терапии острых отравлений органофосфатами связан с применением новых бензодиазепинов, антагонистов глутаматных рецепторов, антимукарбиновых препаратов с дополнительной антиглутаматергической активностью, антагонистов аденозиновых рецепторов, модуляторов метаболизма. Для предотвращения или ослабления судорожного синдрома используют блокаторы NMDA-рецепторов (МК-801, кетамин) и вальпроаты, противозепилептическое действие которых обусловлено ингибированием ГАМК-трансферазы с последующим повышением содержания ГАМК в ЦНС и стимуляцией ГАМКергических процессов. Высокую эффективность в качестве противосудорожного средства при отравлении зоманом показал препарат LY293558 (tezampanel), антагонист AMPA и каинатных GluK1 рецепторов, в сочетании с карамифеном, антагонистом мускариновых и NMDA-рецепторов. В отдаленные сроки после отравления эффективен дексмететомидин (ДЕК), специфический агонист α 2-адренорецепторов. Большое внимание уделяется компонентам адьювантной терапии, направленным на предотвращение воспалительных реакций. В модели на крысах показан позитивный результат применения TG6-10-1, селективного антагониста EP2 (рецептора простагландина E2), активация которого является следствием активации COX2. Мы ведем разработку адьювантной терапии по нескольким направлениям: это предотвращение кальциевой перегрузки нейронов и скелетных мышц, исследование связывающей и эстеразной активности альбумина, исследование возможностей аптамеров и нутрицевтиков.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 18-015-00304.

МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИЯ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ

Н.В. Гончаров^{1,2}, П.И. Попова³, П.В. Авдонин⁴

¹НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека ФМБА России, Ленинградская обл.;

²Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург.

³Городская поликлиника № 19, Санкт-Петербург.

⁴Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, Москва.

Эндотелиальные клетки (ЭК) выстилают кровеносные и лимфатические сосуды, а также камеры сердца, образуя границу между тканями, с одной стороны, и кровью или лимфой, с другой. Такое стратегическое положение эндотелия обуславливает его важнейшую функциональную роль в регуляции сосудистого тонуса, гемостаза и воспалительных процессов. Повреждение эндотелия может одновременно быть и причиной, и следствием многих заболеваний. О состоянии эндотелия свидетельствует фенотип этих клеток, представленный главным образом (транс)мембранными маркерами (поверхностными антигенами) [1]. Наиболее известными морфологическими фенотипами эндотелия являются непрерывный (гематоэнцефалический барьер, ГЭБ), фенестрированный (экзокринные и эндокринные железы, слизистая оболочка желудка и кишечника, сосудистое сплетение желудочков мозга, клубочки и субпопуляция почечных канальцев), синусоидальный, или прерывистый (печень, селезенка, костный мозг). Эндотелий ГЭБ представляет собой непрерывный монослой с плотными контактами между клетками, лишенными фенестр, что существенно ограничивает пара- и трансцеллюлярный обмен молекул. Тельца Вейбеля–Палада (WPB), фактор Виллебранда (VWF), ангиотензин-превращающий фермент (АПФ, CD143) и морфология “булыжной мостовой” долгое время служили обязательными критериями идентификации и подтверждения чистоты культуры ЭК [1]. Современный список эндотелиальных маркеров довольно большой, однако ставшие “классическими” маркеры ЭК по-прежнему являются объектом многочисленных исследований, в том числе в области неврологии. Так, было показано, что АПФ не только превращает ангиотензин I в вазоконстрикторный ангиотензин II и расщепляет брадикинин, но также расщепляет белок бета-амилоида. Среди характерных маркеров ГЭБ – тканеспецифическая щелочная фосфатаза (ТНЩФ), благодаря которой ЭК капилляров головного мозга отличаются от ЭК капилляров других органов [2]. ТНЩФ локализуется в мембранах ЭК кровеносных сосудов головного мозга и в мембранах нейронов, где она индуцирует нейрональную токсичность посредством тау-дефосфорилирования. Эта функция связана с потерей нейронов при болезни Альцгеймера (БА). Уровень ТНЩФ повышается в плазме крови при цереброваскулярных заболеваниях и после черепно-мозговой травмы. Экспрессия γ -глутамилтранспептидазы (ГГТ) и моноаминоксидазы (МАО) также характерна для ЭК микрососудов головного мозга [2]. Напротив, тромбомодулин практически отсутствует в ЭК головного мозга, хотя в ЭК других органов его экспрессия отчетливо выражена [3]. Эндотелиальные клетки ГЭБ в норме имеют низкую экспрессию молекул адгезии лейкоцитов, что делает практически невозможным проникновение иммунных клеток в ЦНС. При повреждении ЭК экспрессия адгезивных молекул повышается, создавая благоприятные условия для проникновения лейкоцитов в паренхиму мозга. В неврологии повреждения эндотелия отмечены при моногенных заболеваниях, связанные с нарушениями ГЭБ, при болезнях малых сосудов головного мозга, а также при эпигенетически обусловленных неврологических заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, рассеянный склероз, а также при острых неврологических расстройствах.

Работа выполнена при поддержке госзадания АААА-А18-118012290142-9.

Литература

- [1] Гончаров Н.В. и др. // Биологические мембраны. 37(1):3-21 (2020);
 [2] Deracinois B. et al. // Subcell. Biochem. 76:125-151 (2015);
 [3] van Hinsbergh WVM // Semin. Immunopathol. 34(1):93-106 (2015).

СПЕЦИФИКА РАЗРАБОТКИ ИНГИБИТОРОВ АВС-ЭКСПОРТЕРОВ НА ПРИМЕРЕ Р-ГЛИКОПРОТЕИНА

Т.А. Григорьева, А.А. Романова, А. Сагайдак, В.Г. Трибулович

НИИЛ «Молекулярная фармакология», Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский пр., 26

Р-гликопротеин (Pgp, MDR1) представляет собой актуальную терапевтическую мишень, поскольку активность этого транспортера является основной причиной развития химиорезистентности опухолей. Наряду с другими представителями семейства АВС-экспортеров, он обеспечивает выброс из клетки широкого спектра веществ, включая ксенобиотики, а соответственно и лекарственные препараты.

За годы исследований была собрана информация о строении, функциях и механизме переноса веществ подобными транспортерами. В частности, в Protein Data Bank представлены структуры, описывающие кристаллы человеческого и мышиноного Р-гликопротеина, а также ряда их аналогов на различных стадиях переноса субстратов.

Тем не менее, решение прикладной задачи по поиску модуляторов активности Р-гликопротеина оказывается достаточно сложным, что подтверждается низкой эффективностью предлагаемых ныне активных веществ. Рассматриваемый белок обладает достаточно низкой субстратной специфичностью, что обусловлено его ролью в клетке и соответствующими особенностями строения. Субстрат-связывающая полость транспортера на порядок превышает размеры активных сайтов классических белковых мишеней, а значит первичный этап рациональной разработки – поиск области связывания для потенциальных ингибиторов – становится самостоятельной исследовательской задачей.

В ходе изучения Р-гликопротеина и аналогичных транспортеров мы проанализировали целый ряд факторов, которые не учитываются при формальном подходе, таких как многостадийные изменения конформации транспортера, специфическая роль АТФ, конкурентное связывание и др.

Анализ этих факторов позволил нам выявить слабые стороны низкомолекулярных соединений, представленных в литературе в качестве ингибиторов, а также предложить ряд подходов, позволяющих осуществлять рациональную разработку ингибиторов Р-гликопротеина, способных преодолеть резистентность опухолевых клеток.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 20-33-70250).

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ АМИДОВ ИЗОПИМАРОВОЙ КИСЛОТЫ

М.А. Громова^{1,2}, *Ю.В. Харитонов*¹, *С.А. Борисов*¹, *Л.Г. Бурова*³, *Т.Г. Толстикова*¹,
*А.Г. Покровский*⁴, *Э.Э. Шульц*¹

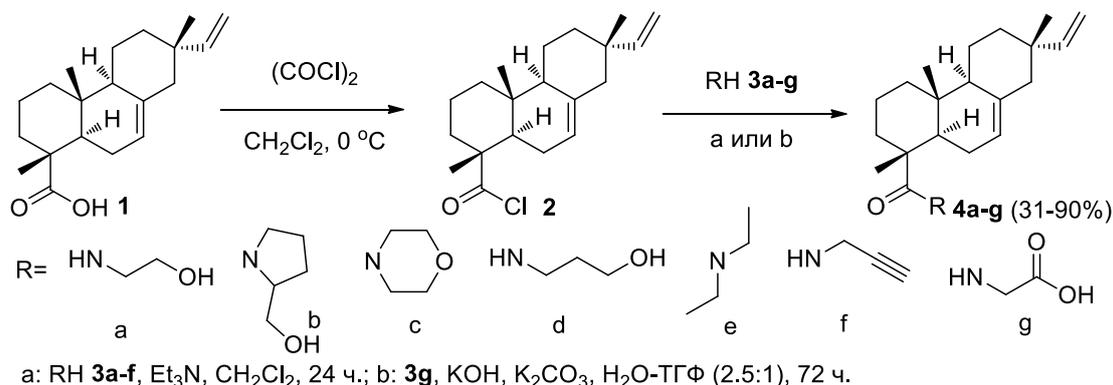
¹ Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, просп. Академика Лаврентьева, д.9, Новосибирск, 630090, Россия, e-mail: timosh@nioch.nsc.ru

² Новосибирский государственный педагогический университет, ул. Виллюйская, д.28, Новосибирск, 630126, Россия

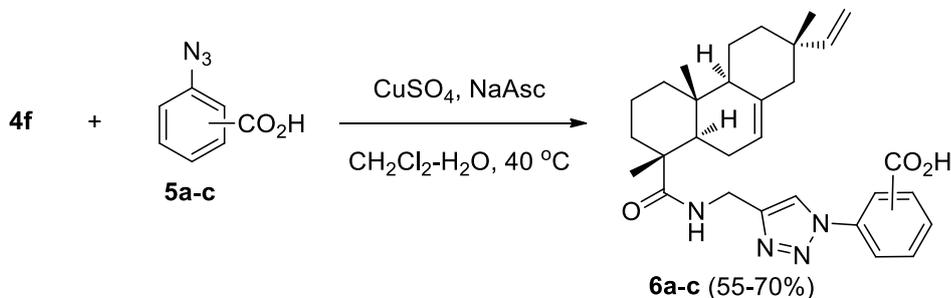
³ Новосибирский государственный медицинский университет, Красный пр-т., д.52, Новосибирск, 630091, Россия

⁴ Новосибирский государственный университет, ул. Пирогова, д.1, Новосибирск, 630090, Россия

Модификация трициклических дитерпеноидов пимарового ряда по карбоксильной функции является эффективным подходом в усилении базовой биологической активности и появлению новых свойств. В настоящей работе описан синтез амидов изопимаровой кислоты двух типов и результаты исследования их биологической активности. Первый тип производных получен конденсацией хлорангирида изопимаровой кислоты **2** с первичными и вторичными аминами **3a-g**. Амиды **4a-g** в тестах химического и термического раздражения продемонстрировали выраженную анальгетическую активность. Для N-(2-гидроксиэтил)амида **4a** выявлено антибактериальное действие в отношении *S. Aureus*.



Второй тип соединений получен CuAAC-реакцией пропаргиламида изопимаровой кислоты **4f** с 2-, 3- и 4-азидобензойными кислотами **5a-c**. 1,2,3-Триазольные производные **6a-c** проявили высокую антибактериальную активность и цитотоксическое действие в отношении опухолевых клеток человека.



Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ и Правительства Новосибирской области (проект № 19-43-540003) и Российского научного фонда (проект № 18-13-00361).

ФОТОДЕКАРБОКСИЛАЗЫ ЖИРНЫХ КИСЛОТ: ПРИРОДНОЕ РАЗНООБРАЗИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ В БИОТЕХНОЛОГИИ

И.Ю. Гуцин, В.А. Алексенко, И.М. Гончаров, А.А. Ремеева

Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)

Фотодекарбоксилазы жирных кислот (ФЖК) – класс ферментов, использующих энергию света для отщепления карбоксильной группы жирных кислот с образованием соответствующего алкана или алкена и углекислого газа. Данные ферменты были открыты в 2017-м году в водорослях *Chlorella variabilis* и *Chlamydomonas reinhardtii*, обладают фотоактивностью благодаря связанному коферменту флавинадениндинуклеотиду (ФАД), и близки по устройству к белкам семейства оксидоредуктаз глюкозы, метанола и холина (ГМХ). ФЖК являются всего лишь третьим известным классом природных ферментов, которые однозначно могут быть классифицированы как фотоактивные, наряду с ДНК-фотолиазами, участвующими в репарации ДНК, и протохлорофиллид-редуктазами, катализирующими синтез хлорофилла. ФЖК и родственные им белки представляют большой интерес как для фундаментальных исследований – поиска новых фотоактивных ферментов и изучения модуляции активности известных ферментов светом, так и для использования в биотехнологии – биосинтеза алканов и алкенов для использования в качестве топлива и/или для изготовления биопластиков. Сочетание ФЖК с другими ферментами, такими как липазы, позволит также извлекать пользу из переработки отходов, включающих жиры, и избегать загрязнения окружающей среды.

В данной работе нами было осуществлено биоинформатическое исследование, направленное на изучение природного разнообразия ФЖК и поиск вариантов, потенциально отличающихся активностью и селективностью от известных ФЖК. В частности, был произведен поиск всех генов, родственных ГМХ, в результате чего было идентифицировано более 90 тысяч уникальных последовательностей. Далее, нами была произведена классификация обнаруженных генов, показавшая наличие большого количества неохарактеризованных классов белков, в частности, близких по строению к ФЖК. На основе анализа активных сайтов ФЖК и близких им ГМХ-оксидоредуктаз выработаны критерии возможной принадлежности белка к классу ФЖК. Найдено более 50 различных генов, с большой степенью уверенности кодирующих ФЖК, в том числе из метагеномных баз данных с неизвестным организмом-хозяином. Показано, что ближайшие к ним бактериальные гены кодируют ферменты с отличающейся от ФЖК активностью. Наконец, построены структурные модели найденных генов ФЖК и идентифицированы варианты, активный сайт которых отличается от активного сайта ФЖК из *Chlorella variabilis*. Произведена гетерологическая экспрессия ФЖК из *Chlorella variabilis* и её мутированных вариантов в бактериях *Escherichia coli*; произведено сравнение биохимических свойств данных белков.

Исследование выполнено при поддержке Минобрнауки России (уникальный идентификатор проекта: RFMEFI61720X0059).

ИММУНОХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФАРМПРЕПАРАТОВ И ТОКСИНОВ

С.А. Еремин

*Химический факультет, Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова,
Москва, Россия*

*Институт биохимии им. А.Н. Баха, Федеральный исследовательский центр
«Фундаментальные основы биотехнологии» РАН, Москва, Россия*

e-mail: eremin_sergeri@hotmail.com

Развитие научных представлений о модуляторах метаболических процессов и рост антропогенного загрязнения окружающей среды обуславливают значительное расширение списка соединений, которые должны контролироваться в потребительской продукции (прежде всего – в продуктах питания) и в организме человека – в случаях интоксикации. Помимо этого, для эффективного терапевтического применения фармпрепаратов востребован контроль динамики их уровня в организме для оценки эффективности и выбора дозировки. Эффективную специфическую и чувствительную детекцию низкомолекулярных органических веществ обеспечивают иммунохимические методы анализа. Способы иммунодетекции эволюционируют, и востребованным доминирующим направлением в разработках последних лет является сокращение продолжительности анализа до нескольких минут и упрощение его проведения. В сообщении будут представлены разработки двух перспективных форматов анализа - поляризационного флуоресцентного иммуноанализа (ПФИА) и иммунохроматографического анализа (ИХА) – для определения фармацевтических препаратов и токсинов.

Проведение ПФИА основано на конкуренции меченного флуорофором производного аналита (трейсера) и аналита, потенциально содержащегося в пробе, за связывание с антителами, результат которой определяет поляризацию флуоресценции флуорофора, возбужденного плоскополяризованным светом. Рассмотрено влияние выбора флуоресцентной метки, длины мостикового участка в трейсере, способа конъюгирования на аналитические характеристики ПФИА на микроцистины.

ИХА низкомолекулярных аналитов проводится с использованием мультимембранных композитов (тест-полосок) с предварительно нанесенными реагентами. В результате конкурентного связывания конъюгата антитела – маркерная наночастица с аналитом в пробе и нанесенным на мембрану конъюгата аналита с белковым носителем в определенной зоне тест-полоски развивается детектируемое окрашивание. Работы в области ИХА были направлены на снижение предела обнаружения при сохранении экспрессности (до 20 мин.) и методической простоты тестирования. На примере ИХА микроцистина-LR и реализованного ИХА с использованием наночастиц золота рассмотрены возможности варьирования размеров маркеров, состава их конъюгатов с антителами на предел обнаружения. Охарактеризованы альтернативные маркеры для ИХА, способы управления последовательностью и временем взаимодействия реагентов посредством варьирования геометрии тест-полосок. Разработаны и апробированы тест-системы для контроля антибиотиков в крови, позволяющие проводить оценку терапевтических мероприятий.

Исследования, представленные в докладе, проведены при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 20-43-07001; разработка систем по определению фикотоксинов); Министерства науки и высшего образования РФ (уникальный идентификатор проекта RFMEFI61317X0061; разработка систем по определению антибиотиков); проекта РФФИ № 15-53-46015.

ВЛИЯНИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ НОСИТЕЛЕЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ СРЕДСТВ НА СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

О.В. Жукова¹, И.В. Мухина¹, Т.Ф. Ковалева¹, С.А. Рябов², С.Д. Зайцев²

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

²Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, г. Нижний Новгород

Полимерные носители расцениваются как перспективные средства доставки лекарств, поскольку они улучшают растворимость гидрофобных веществ, увеличивают время циркуляции и способны улучшить профиль биораспределения низкомолекулярного лекарственного средства.

Исследователями во всем мире разрабатываются и изучаются различные формы полимерных носителей противоопухолевых лекарственных средств.

Полимеры – потенциальные носители для противоопухолевых лекарственных средств были синтезированы на основе метакриловой и акриловой кислот методом контролируемой радикальной полимеризации. В результате были получены полимеры с оптимальными молекулярно-массовыми характеристиками ($M_n = 10 - 40$ кДа; $M_w/M_n = 1.0 - 1.6$).

Оценку цитотоксического действия синтезированных полимеров относительно клеток иммунной системы (перитонеальных макрофагов) проводили. Так как синтезированные полимеры предлагаются в качестве потенциальных носителей противоопухолевых лекарственных средств, то попадая в системный кровоток они будут взаимодействовать с иммунной системой. Для исследования ответа клеток иммунной системы определялась концентрация (со)полимеров, при которой жизнеспособность теряют 50% клеток (IC50).

Также была проведена оценка фагоцитарной активности макрофагов под действием (со)полимеров (мет)акриловой кислоты с низким значением молекулярной массы. Не было установлено статистически значимых изменений показателей фагоцитоза, что указывает на то, что воздействие сополимеров не приводит к активации или угнетению фагоцитарной функции клеток иммунной системы.

Таким образом, установлено, что синтезированные (со)полимеры метакриловой кислоты, предлагаемые в качестве носителей не токсичны по отношению к клеткам иммунной системы в концентрации 1 мг/мл при инкубации с макрофагами в течение 4 часов и при концентрации 0.5 мг/мл – при инкубации в течение 24 часов. Также (со)полимеры не изменяют функциональную активность макрофагов, что делает исследуемые соединения перспективными для дальнейшего изучения и создания производных лекарственных средств.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 19-03-00843-а).

НАПРАВЛЕННЫЙ F/J-ПЕРЕХОД В РЯДУ ПРОСТАГЛАНДИНОВ НА ПРИМЕРЕ КЛОПРОСТЕНОЛА

В.В. Загитов, Н.С. Востриков

Уфимский институт химии УФИЦ РАН

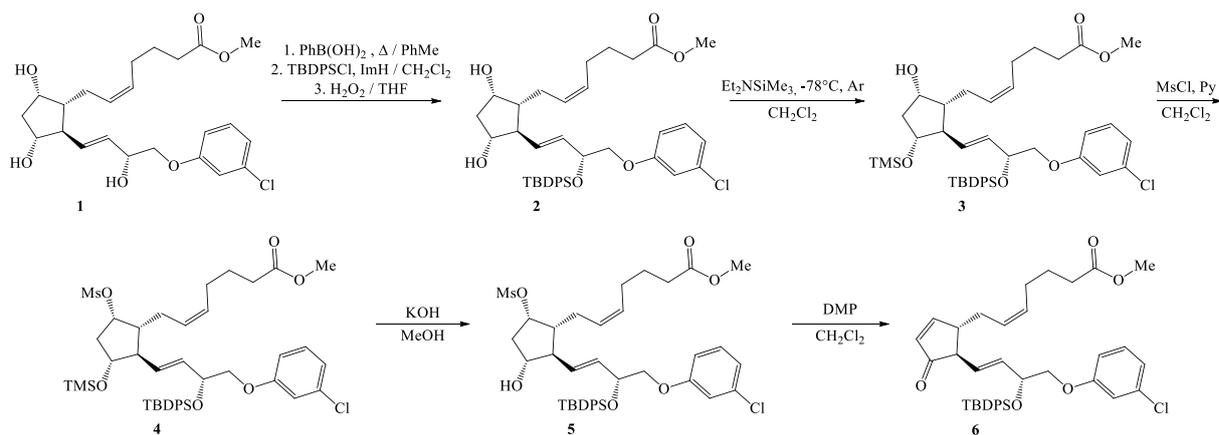
В настоящее время рак является насущной проблемой для человечества наравне с сердечно-сосудистыми заболеваниями и диабетом. Многие лаборатории ведут поиск путей борьбы с этими недугами. В плане поиска противораковых средств перспективны кроссопряженные циклопентеноновые простагландины, активные в mM и nM концентрациях на Nc1 панели клеток, селективно действующие в отношении некоторых трудно поддающихся лечению раковых клеток.

В нашей работе мы решили осуществить направленный переход от аналога простагландина PGF_{2α} клопростенола к аналогичному PGJ₂ простагландину, содержащему в структуре более метаболически стабильную ω-цепь с ароматическим фрагментом.

На данном этапе выполнен последовательный переход от исходной структуры к искомой, путем поэтапного дифференцирования гидроксильных групп метилового эфира клопростенола **1**. Так, удалось получить 15-TBDPS производное **2**, не затронув спиртовые группы в 9 и 11 положениях. Далее, с помощью низкотемпературного специфического силилирования, было получено 11-TMS,15-TBDPS производное **3**. Единственная оставшаяся гидроксильная группа **3** была защищена в виде мезилата. В полученном соединении **4** удалось селективно снять TMS защитную группу, не затронув TBDPS. Итогом проделанных манипуляций с защитными группами, стало получение простагландина **5** со свободной гидроксильной группой в 11 положении, что позволяет провести окисление и генерировать необходимую циклопентеноновую систему.

На следующем шаге при обработке соединения **5** DMP вместе с окислением свободного гидроксила произошло отщепление MsOH с 9 положения и образование PGJ₂ **6**. До получения целевого соединения осталось совершить миграцию двойной связи, для построения необходимого циклопентенонового кора молекулы, и снять единственную оставшуюся защитную группу с 15 положения.

Возможные варианты перехода из J-типа PG к Δ¹²-PGJ₂ и к другим кроссопряженным циклопентеноновым простагландинам исследуются в нашей лаборатории.



В дальнейшие планы входит изучение противораковых свойств полученного соединения, и создание подходов направленного синтеза к подобным структурам с метаболически стабилизированной ω-цепью.

ЯМР, ИК и масс-спектры были сняты на оборудовании центра коллективного пользования "Химия" УфИХ УФИЦ РАН и "Агидель" УФИЦ РАН.

Работа выполнена в рамках реализации проекта «Грант Республики Башкортостан молодым ученым 2020», договор № 11ГР и госзадания АААА-А17-117011910032-4.

IMDAV ПОДХОД К ТИЕНО[2,3-*f*]ИЗОИНДОЛАМ И ПИРАНО-[3,4-*c*]ПИРРОЛ-1,6-ДИОНАМ. СИНТЕЗ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ

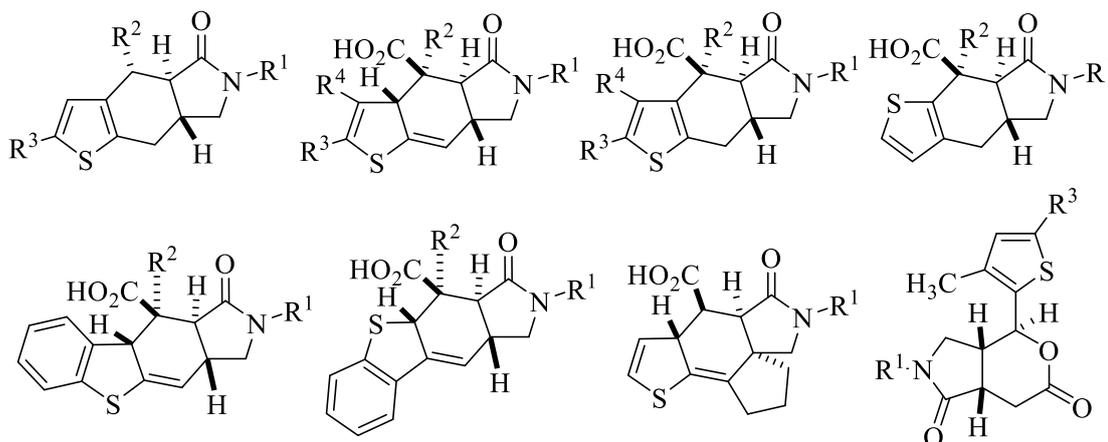
В.П. Зайцев¹, М.А. Надирова¹, К.М. Показеев¹, Ф.И. Зубков¹, А.А. Шетнев²

¹Российский университет дружбы народов, Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6
e-mail: vzaitsev@sci.pfu.edu.ru

²Центр трансфера фармацевтических технологий имени М.В. Дорогова, Россия, 150064, Ярославль, ул. Технопарковая, 11/2

Гетероциклические системы, имеющие в своей основе тиено[2,3-*f*]изоиндолный каркас, являются малоизученным и перспективным классом органических соединений в плане разнообразия биологической активности. Например, 6-[1-адамантил]-4,4а,6,7,7а,8-гексагидро-5*H*-тиено[2,3-*f*]изоиндол-5-он [1] проявляет свойства селективного ингибитора 11β-гидроксистероид дегидрогеназы (HSD11B1). Лактоны же в свою очередь хорошо освещены в литературе и широко используются в органическом синтезе, в медицине, в фармации, парфюмерии, а также в других отраслях промышленности.

Для синтеза обсуждаемых в работе тиено[2,3-*f*]изоиндолов и пирано[3,4-*c*]пиррол-1,6-дионов был использован **IMDAV** подход (от англ. **Intra Molecular Diels-Alder reaction of Vinylaren**), основанный на тандемной реакции ацилирования/[4+2]-циклоприсоединения непредельных циклических ангидридов и замещенных акрилоилхлоридов с тиенил- и бензотиенилаллиламинами [2,3].



Исследование *in vitro* антимикробной активности полученных соединений выявило антибактериальную активность в отношении чувствительных штаммов грамм-отрицательных бактерий *E. Coli* (С600) и *Pseudomonas fluorescens* (IC7), а так же в отношении грамм-положительных бактерий *Staphylococcus aureus* (ATCC-25923) и *Bacillus subtilis* (ВКМ В3142Д) в диапазоне концентраций 2–256 мкг/мл.

Публикация подготовлена при поддержке Программы РУДН «5-100» и Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) проект № 19-03-00807 А и 19-53-04002 Бел_мол_а.

[1] Janssen pharmaceutica N. V. Patent, 2006, WO2006/24628.

[2] Y.I. Horak, R.Z. Lytvyn, Y.V. Laba, Y.V. Homza, V.P. Zaytsev et al. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 4103.

[3] М.А. Надирова, Y.V. Laba, V.P. Zaytsev et al. *Synthesis* **2020**, DOI: 10.1055/s-0039-1690833.

СИНТЕЗ НЕИЗВЕСТНЫХ РАНЕЕ КАРКАСНЫХ ФОСФОНАТОВ СИММЕТРИЧНОГО И НЕСИММЕТРИЧНОГО СТРОЕНИЯ

***А.В. Залалтдинова¹, Ю.М. Садыкова², Л.М. Трофимова³, А.Р. Бурилов²,
М.А. Пудовик²***

¹*Казанский национальный исследовательский технологический университет,
Казань, Россия*

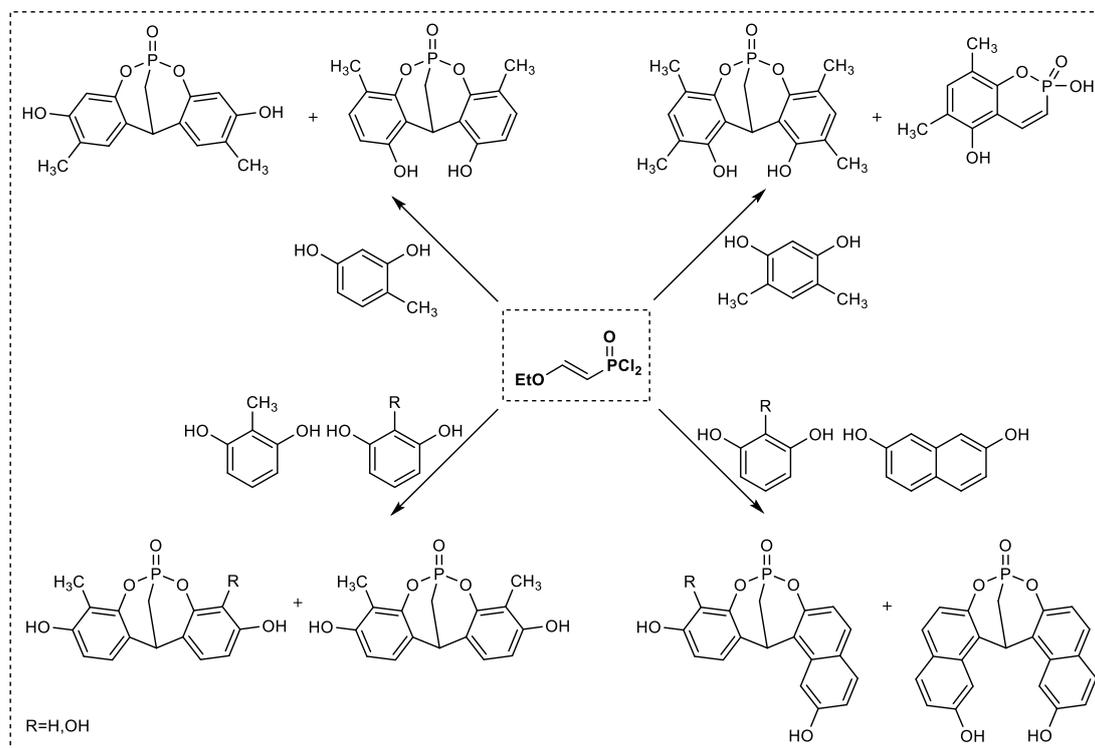
²*ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, Казань, Россия*

³*Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, Чебоксары, Россия*

E-mail: azalaltdinova@mail.ru

Синтез новых типов неизвестных ранее пространственно-организованных фосфорорганических соединений на сегодняшний день является актуальным и многообещающим. Интерес к подобным соединениям обусловлен возможностью использования их в качестве лигандов в металлокомплексах в различных гомогенных каталитических процессах, органокатализаторов, а также лекарственных средств широкого спектра действия.

В своей работе мы реализуем новый подход к синтезу неизвестных ранее каркасных фосфонатов симметричного строения, полученных в результате новой каскадной реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната с различными фенолами, а также новые методы синтеза каркасных фосфонатов несимметричного строения. Наличие в этих соединениях высоко реакционноспособных терминальных гидроксильных групп, а также ароматического кольца позволяет использовать их как новые синтетические платформы, осуществлять на их основе направленный синтез структур пинцера и макроциклического типа. [1] [2].



Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ 20-03-00118

Литература

- [1] Sadykova Y.M., Sadikova L.M., Zalaltdinova A.V., Strel'nik A.G., Burilov A.R., and Pudovik M.A. // *Mendeleev Commun.* 2018, V. 28, P. 655–656.
- [2] Sadykova Y.M., Zalaltdinova A.V., Trofimova L.M., Burilov A.R., Pudovik M.A. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2019, V. 55(11), P. 1135–1138.

УСПЕХИ И НЕУДАЧИ В СОЗДАНИИ НОВЫХ ПУРИНЕРГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

А.У. Зиганшин, Д.В. Иванова, А.Е. Хайруллин, С.Н. Гришин, Л.Е. Зиганшина

Казанский государственный медицинский университет

Поиск новых лекарственных препаратов с оригинальным механизмом действия остается одной из важнейших задач современной фармакологии. В этом отношении большое внимание привлекают соединения, оказывающие специфическое влияние на пуринергические рецепторы, эндогенными агонистами которых являются АТФ и аденозин. Аденозиновые рецепторы (A1, A2A, A2B и A3 подтипы) широко представлены в центральной нервной системе, гладкомышечных тканях внутренних органов, в кровеносной системе. Считается, что одним из важнейших механизмов действия кофеина, теофиллина и других метилксантинов является их антагонизм с определенными подтипами аденозиновых рецепторов. Рецепторы к АТФ (P2-рецепторы) подразделяются на два семейства – P2X-рецепторы (7 подтипов), которые представляют собой лиганд-оперирующие ионные каналы, и P2Y-рецепторы (8 подтипов), являющиеся метаботропными G-протеин-опосредуемыми рецепторами. P2-рецепторы представлены в центральной и периферической нервных системах, в сердечно-сосудистой, пищеварительной, мочеполовой, опорно-двигательной, кроветворной и остальных системах организма. Такая широкая представленность и большое разнообразие P2-рецепторов делает их очень привлекательными мишенями для создания новых лекарственных препаратов. Одним из значимых прорывов в этом поиске явилось создание новой группы антиагрегантов, которые действуют посредством антагонизма с тромбоцитарными P2Y₁₂-рецепторами. Препараты этой группы – клопидогрел, тиклопидин, элиногрел, тикагрелор и другие – широко используются в настоящее время в клинической практике для профилактики тромбоэмболических процессов у больных стенокардией, постинфарктном и постинсультном периоде. Другим клиническим применением пуринергических препаратов стало внедрение агониста P2Y₂-рецепторов диквафосола в виде глазных капель для лечения синдрома сухого глаза. Совсем недавно внедрен в клиническую практику другой агонист P2Y₂-рецепторов препарат денуфозол для лечения муковисцидоза. Считается, что денуфозол действует, увеличивая секрецию хлорида, ингибируя поглощение натрия и увеличивая частоту пульсаций ресничек, выстилающих дыхательные пути, облегчая очищение дыхательных путей от избытка слизи. Есть надежды на скорое внедрение в клиническую практику и других пуринергических препаратов – антигипертензивных, гипогликемических, противовоспалительных, обезболивающих, противоопухолевых. Основной сложностью создания пуринергических препаратов является обеспечение селективности направленности действия, поскольку вещества, действующие на эти рецепторы, способны стимулировать несколько подтипов рецепторов с различной, а порой противоположной, направленностью действия. В связи с этим были большие надежды, но пока не удастся создать препараты для направленного лечения болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и других нейродегенеративных заболеваний.

Работа частично выполнена при финансовой поддержке РФФИ и Правительства Республики Татарстан в рамках научного проекта № 18-44-160009.

ВКЛАД КОКРЕЙН ЧЕРЕЗ ВЕКА В КОНЦЕПЦИЮ НАУЧНО-ОБОСНОВАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВАМ

Л.Е. Зиганишина, А.У. Зиганишин

Казанский государственный медицинский университет

Новое время бросает нам новые вызовы. Кокрейн в партнёрстве с глобальными лидерами академического мира и здравоохранения ведёт поиск и предлагает пути ответа на эти вызовы. Ещё в 2009 году журнал Ланцет писал о необходимости получения дополнительной ценности и сокращении пустых растрат или потерь научных исследований, показав, что многие исследования оказываются в этой категории отходов, потому что их результаты не нужны и не могут быть использованы [1]. Отходы или пустые растраты могут происходить на каждом из 5-ти этапов исследовательского процесса: постановка вопроса исследования, дизайн, проведение и представление результатов исследования (публикация) [2,3]. В Кокрейн оценили, что на каждом из этих этапов эти «потери» составляют около 50%, что означает, что уровень исследовательских потерь в целом - не менее 85%. Это приводит к глобальным потерям примерно в 170 миллиардов долларов в год. Большую часть этих «потерь», вероятно, можно было бы избежать или исправить ситуацию, но пока в мире недостаточно общественного признания необходимости разработки и внедрения средств исправления или «лечения» этой плачевной ситуации.

В Кокрейн вышли с инициативой премии «Награда Кокрейн» и ежегодно присуждают премию для консолидации усилий по «лечению», тем демонстрируя, что исправление ситуации возможно, но усилия недостаточны. Существует неотложная необходимость инвестирования в исследования для раскрытия проблем и поиска путей их решений [4].

В 2016 году международное сообщество за научно-обоснованные исследования (EBRNetwork) опубликовали аналитическую статью в Британском Медицинском Журнале (BMJ) «На пути к научно-обоснованным исследованиям», представив концепцию научно-обоснованных исследований (EBR) и её роль в предотвращении ненужных исследований и пустых растрат. Статья содержит Заявление по научно-обоснованным исследованиям с описанием обязанностей различных заинтересованных сторон в достижении целей EBR. В пятом номере 2019 года Казанского медицинского журнала опубликован перевод этой статьи на русский язык и блок-схема научно-обоснованных исследований [5].

Кокрейн, как международная организация, вносит решающий вклад в развитие концепции EBR и улучшение качества исследований в здравоохранении, а её члены составляют движущий механизм сообщества за научно-обоснованные исследования (EBRNetwork). Так организация Кокрейн реализует своё видение нового мира – мира лучшего здоровья, в котором решения о здоровье - в здравоохранении, науке и образовании - информированы доказательствами, полученными на основе синтеза научных данных высокого качества, отвечающих меняющимся потребностям общества и постоянно обновляющихся, реализуя девиз Кокрейн: Надежные доказательства. Информированные решения. Во благо здоровья.

1. Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet*. 2009 Jul 4;374(9683):86-9.
2. Macleod MR, Michie S, Roberts I, et al. Biomedical research: increasing value, reducing waste. *Lancet*. 2014 Jan 11;383(9912):101-4.
3. Glasziou P, Altman DG, Bossuyt P, et al. Reducing waste from incomplete or unusable reports of biomedical research. *Lancet*. 2014 Jan 18;383(9913):267-76.
4. <https://community.cochrane.org/news/events/prizes-and-awards/cochrane-reward-prize>
5. Lund H., Brunnhuber K., Juhl C., Robinson K., Leenaar M., Dorch B.F., Jamtvedt G., Nortvedt M.W., Christensen R., Chalmers I. Казанский медицинский журнал. 2019;100(5):733-739

ХИРАЛЬНЫЕ ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИЧЕСКИЕ СЕНСОРНЫЕ ПЛАТФОРМЫ НА ОСНОВЕ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫХ СЕТЧАТЫХ СТРУКТУР ДЛЯ РАСПОЗНАВАНИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭНАНТИОМЕРОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Зильберг Р.А., Дубровский Д.И., Загитова Л.Р., Яркаева Ю.А., Майстренко В.Н.

Башкирский государственный университет, г. Уфа; e-mail: ZilbergRA@yandex.ru

История исследований по разработке и применению энантиоселективных вольтамперометрических сенсоров для распознавания и обнаружения оптически чистых лекарственных и биологически активных соединений, востребованных в медицине, фармацевтике, пищевой промышленности позволяет сделать вывод о том, что прогресс в создании устройств, имеющих требуемые операционные и аналитические характеристики, связан, прежде всего, с использованием новых хиральных электродных материалов [1-3].

В представленном докладе рассмотрены хиральные модификаторы на основе супрамолекулярных структур гетероциклических соединений: урацила, меламина, циануровой кислоты и 3,4,9,10-перилентетракарбоновой кислоты с индуцированной хиральностью. Механизм энантиоселективного распознавания таких сенсоров обусловлен разностью свободных энергий «трехточечного» взаимодействия оптических изомеров с хиральными доменами супрамолекулярных структур. Это в свою очередь приводит к появлению разности в скоростях диффузии различных энантиомеров аналита к электропроводному фрагменту электрода и как следствие, обеспечивает различие их аналитических сигналов. Было показано, что такие сенсоры представляет собой эффективную хиральную платформу для распознавания и определения энантиомеров пропранолола, тирозина, варфарина [4-6] в образцах мочи и плазмы крови человека. Линейное изменение пикового тока и потенциала окисления с увеличением процентного содержания одного из энантиомеров в смеси позволяет предположить, что разработанные сенсоры являются перспективными для практического использования. Преимущество данных сенсоров на основе угольно-пастовых и пастовых электродов из графитированной термической сажи Carbolblack C заключается простоте их изготовления, хорошей возобновляемости поверхности, низкой стоимости, химической инертности.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, грант № 16-13-10257

Литература

1. Maystrenko V.N., Evtugyn G.A., Zilberg R.A. Enantioselective voltammetric sensors. Ufa: Bashkir State University, 2018. 188 p. ISBN 978-5-7477-4754-8.
2. Trojanowicz M. Enantioselective electrochemical sensors and biosensors: a mini-review // *Electrochem. Commun.* 2014. V. 38. P. 47.
3. Maistrenko V.N., Sidel'nikov A.V., Zil'berg R.A. Enantioselective voltammetric sensors: new solutions // *J. Anal. Chem.* 2018. V. 73, N 1. P. 1. DOI: 10.1134/S1061934818010057
4. Sidel'nikov A.V., Maistrenko V.N., Zil'berg R.A., Yarkaeva Y.A., Khamitov E.M. An enantioselective voltammetric sensor for the recognition of propranolol stereoisomers // *J. Anal. Chem.* 2017. V. 72, N 5. P. 575 DOI:10.1134/S1061934817050112
5. R. A. Zil'berg, V. N. Maistrenko, L. R. Kabirova, V. Yu. Gus'kov, E. M. Khamitov and D. I. Dubrovskii A chiral voltammetric sensor based on a paste electrode modified by cyanuric acid for the recognition and determination of tyrosine enantiomers // *J. Anal. Chem.* 2020, V. 75, N 1, P. 101. DOI: 10.1134/S1061934820010189
6. Zilberg, R.A., Maistrenko, V.N., Zagitova, L.R., Guskov, V.Y., Dubrovsky, D.I. Chiral voltammetric sensor for warfarin enantiomers based on carbon black paste electrode modified by 3,4,9,10-perylenetetra-carboxylic acid.// *J. Electroanal. Chem.* 2020 V.861 DOI:10.1016/j.jelechem.2020.113986

МОДИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ВЕЩЕСТВ ПУТЕМ ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ КИСЛОТАМИ

Ю.С. Зимин

Башкирский государственный университет

Известно, что многие азотсодержащие вещества являются лекарственными препаратами. К таким веществам можно отнести 4- и 5-аминосалициловые кислоты, производные урацила (6-метилурацил, 5-гидрокси-6-метилурацил, тегафур, 5-фторурацил, пентоксил, 3'-дезоксидезокси-3'-азидотимидин, метилтиоурацил, пропилтиоурацил и др.), которые находят сегодня применение в медицинской практике. Однако, несмотря на свою эффективность, некоторые из перечисленных веществ имеют ограничения в применении, что чаще всего связано с низкой биологической доступностью вследствие плохой растворимости, токсичностью и появлением нежелательных побочных эффектов. Перспективным решением данной проблемы является модифицирование свойств азотсодержащих веществ посредством их комплексообразования с полифункциональными кислотами. Реализация такого подхода способна привести к увеличению растворимости и, как следствие, повышению активности лекарственных препаратов, снижению токсичности, уменьшению побочных эффектов. Нельзя исключать и возможности появления у комплексных соединений новых полезных свойств.

В связи с изложенным целью настоящей работы явилось изучение взаимодействий азотсодержащих веществ (АВ) с рядом высоко- и низкомолекулярных полифункциональных кислот (ПФК). В качестве АВ были использованы урацил и его производные, 4- и 5-аминосалициловые кислоты, а в качестве ПФК – пектины (яблочный, цитрусовый), их окисленные фракции, окисленная фракция арабиногалактана, фумаровая, янтарная, галактуроновая и другие кислоты. Окисленные фракции пектинов и арабиногалактана получали путем окисления полисахаридов озон-кислородной смесью по методике, описанной в работе [1]. После завершения реакции окисленные фракции полисахаридов выделяли осаждением ацетоном или этиловым спиртом и высушивали на воздухе при комнатной температуре.

Комплексообразование названных выше соединений изучали методом УФ-спектроскопии на максимумах длины волны поглощения АВ при низких концентрациях реагентов (10^{-5} – 10^{-4} моль/л) в водных растворах. Установлено, что полифункциональные кислоты образуют с азотсодержащими веществами комплексные соединения состава 1:1, т. е. на одну карбоксильную группу ПФК приходится одна молекула АВ. В интервале 293-323 К рассчитаны константы устойчивости (К) комплексных соединений, свидетельствующие об их достаточно высокой прочности. Обнаружено, что с ростом температуры устойчивость комплексных соединений уменьшается. Изучение температурных зависимостей К позволило определить стандартные значения изменений энергии Гиббса, энтальпии и энтропии комплексообразования.

На основании полученных результатов разработаны методики синтеза отдельных комплексов и изучена их биологическая активность. Установлено, что комплекс 5-гидрокси-6-метилурацила с 5-аминосалициловой кислотой проявляет более высокую противовоспалительную, а комплекс 6-метилурацила с яблочным пектином – более высокую противоязвенную активность по сравнению с исходными веществами; комплексное соединение 5-гидрокси-6-метилурацила с аскорбиновой кислотой проявляет хорошую антигипоксическую активность, а комплексное соединение 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила с янтарной кислотой – антидотную активность (см., например, [1] и цитируемую там литературу).

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 19-73-20073).

Литература

1. Зимин Ю.С., Борисова Н.С., Мустафин А.Г. // Известия Академии наук. Серия химическая. 2019. № 11. С. 1954-1961.

ХРОНИЧЕСКОЕ ВВЕДЕНИЕ ГЛИБЕНКЛАМИДА УЛУЧШАЕТ КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ КРЫС

А.С. Зубов¹, Т.В. Тютюнник¹, М.Н. Карпенко^{1,2}

¹ *Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины»*

² *Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого (СПбПУ)*

Введение. Глибенкламид (ГД) - сахароснижающий препарат на основе сульфонилмочевины, применяемый во многих странах мира как средство терапии сахарного диабета 2-го типа. Однако действие ГД на ЦНС, в частности, на когнитивные функции, до сих пор плохо изучено.

Цель. Изучить влияние хронического введения ГД на когнитивные функции взрослых крыс.

Материалы и методы. В экспериментах использовали 20 самцов крыс Вистар. В возрасте 4-х месяцев тестировали когнитивные функции при помощи водного лабиринта Морриса и У – лабиринта. В возрасте 7 месяцев крыс разделили на две группы - группа 1 (ежедневное интраперитонеальное (i.p.) введение ГД в дозе 50 мкг/кг на протяжении 30 дней, n=10) и группа 2 (ежедневное i.p. введение хлорида натрия в дозе 1 мл/крысу на протяжении 30 дней). На 8-ой месяц жизни сохранность когнитивных функций проверяли также при помощи водного лабиринта Морриса и У – лабиринта. Данные представлены как Ме (q_н; q_в), использовали критерий Вилкоксона или критерий Краскела-Уоллиса с последующим применением рангового критерия Ньюмена-Кейлса.

Результаты. Установлено, что в водном лабиринте Морриса время пребывания в зоне, где находилась платформа у крыс в возрасте 4 месяца (41,7 (31,4; 45,9) секунд) и у тех же крыс в возрасте 8 месяцев (37,9 (26,7; 41,3) секунд) статистически не различалось, $p = 0,09$. Введение ГД по выбранной схеме приводило к увеличению времени пребывания в зоне, где находилась платформа (45,1 (38,9; 53,3) секунд) в водном лабиринте Морриса по сравнению с контролем (37,85 (26,72; 41,29) секунд), $p = 0,014$. При тестировании в У – лабиринте было выявлено уменьшение % чередования норок в возрасте 8 месяцев (51,1 (37,6; 70,7)) по сравнению с теми же крысами в 4 месяца (66,03 (65,0; 72,7)), $p = 0,0001$. Также, введение ГД увеличивало % чередования норок (74,8 (58,5; 86,1)) по сравнению с контрольными животными в молодом и более старшем возрасте, $p = 0,0001$, $p = 0,004$ соответственно. Таким образом, введение ГД приводит к улучшению пространственного обучения и памяти.

Выводы. Интраперитонеальное введение ГД в дозе 50 мкг/кг на протяжении 30 дней приводит к улучшению когнитивных функций у крыс в возрасте 8 месяцев.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-015-00168.

ОЦЕНКА УРОВНЕЙ ГАЗООБРАЗНЫХ КИШЕЧНЫХ МЕТАБОЛИТОВ НА ФОНЕ РАЗВИТИЯ МОНОКРОТАЛИН ИНДУЦИРОВАННОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У КРЫС

Т.А. Куропаткина¹, А.Ю. Иванова^{1,2}, С.С. Трунов¹, О.С. Медведев^{1,2}

¹Факультет фундаментальной медицины МГУ имени М. В. Ломоносова, г. Москва

²Институт экспериментальной кардиологии ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии МЗ РФ, г. Москва

e-mail: glf-inastya@yandex.ru

Легочная гипертензия (ЛГ) – хроническое прогрессирующее заболевание, сопровождающееся стойким увеличением кровяного давления в сосудах легких, что приводит к ремоделированию сосудов, компенсаторной гипертрофии правого желудочка сердца и преждевременной смерти. Современные представления свидетельствуют о том, что не только оксидативный стресс и воспалительные реакции лежат в основе патогенеза развития ЛГ, но и эффекты модуляции микробиоты кишечника. Кишечник населен огромным количеством бактерий, архей, вирусов, грибов, в совокупности, образующие экосообщество, известное под названием кишечная микробиота. Изменения в составе микробиоты кишечника способны приводить к увеличению периферических Th17-клеток, Th17-продуцируемого цитокина IL-17, усилению экспрессии Egr1, Tph1, повышения уровня серотонина в плазме, активации TLR4, что способствует развитию и прогрессированию ЛГ.

В нашей работе показано, что при формировании патологии ЛГ после однократного подкожного введения раствора монокроталина (60 мг/кг) происходит изменение состава микробиоты кишечника, что отражается в соотношении газового состава в выдыхаемом воздухе у крыс. Эксперимент был выполнен на аутбредных самцах-крысах стока Wistar (n=12). Детектирование газов (водорода и метана) проводили за 1 день до (у здоровых животных) и на 21 день после инъекции раствора монокроталина (60 мг/кг) методом газовой хроматографии на приборе TRUlyzer mBA-3000 (TAIYO Instruments, Япония). В течение дня осуществляли три измерения отобранных воздушных проб у каждой крысы с интервалом в три часа. Данные были суммированы и представлены в виде среднего арифметического \pm стандартная ошибка среднего ($M \pm SEM$). Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., США).

Установлено, что уровень водорода в выдыхаемом воздухе у крыс не изменялся на фоне развития патологии и составлял $12,4 \pm 2,56$ ppm в начале эксперимента у здоровых животных и $14 \pm 1,7$ ppm на 21-й день эксперимента; уровень метана возрастал на 21 день эксперимента в 1.72 раза по сравнению с исходными значениями. Повышение образования метана было статистически значимым и составляло $91,5 \pm 16,4$ ppm у здоровых животных и $157,2 \pm 23,9$ ppm по окончании эксперимента ($p = 0,0107$).

Результаты проведенной работы свидетельствуют о том, что дисбаланс бактериальной экосистемы в кишечнике может играть патофизиологическую роль в возникновении ЛГ, вызывая нарушения иммунологического, гормонального и метаболического гомеостаза.

Исследования проведены при частичной финансовой поддержке РФФИ (проект № 15-29-01313).

ПОДАВЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ КАЛЬПАИНОВ КАК ПОДХОД К ТЕРАПИИ МАРГАНЦЕВОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

И.С. Ивлева¹, Т.В. Тютюнник^{1,2}, М.Н. Карпенко^{1,2}

¹Институт экспериментальной медицины; ²Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

Повышение содержания марганца (Mn) в организме приводит к развитию тяжелых нарушений ЦНС, напоминающих по симптоматике болезнь Паркинсона; такое состояние носит название марганцевая энцефалопатия. Выбор лечения данной формы патологии в настоящее время ограничен препаратами леводопы и ЭДТА. В обоих случаях наблюдается неустойчивый терапевтический эффект. По этой причине необходим поиск новых мишеней для эффективного фармакологического воздействия с целью подавления развития или снижения выраженности марганцевой энцефалопатии. Ранее нами было показано, что интраназальное введение Mn приводит к гиперактивации кальпаинов в стриатуме и гиппокампе крыс. Кальпаины представляют собой внутриклеточные Ca^{2+} -зависимые цистеиновые протеазы. Исходя из этого, целью данной работы было оценить эффекты подавления активности кальпаинов с помощью синтетического ингибитора, соответствующего 184–210 а.к. домена кальпастина при выраженной марганцевой интоксикации. Работа выполнена на взрослых самцах крыс линии Вистар, 220–250 г. Животные были разделены на три группы: первая группа (1) получала интраназальные инъекции $MnCl_2$ (1 мг/жив в день), вторая группа (2) получала такую же дозу $MnCl_2$ и 1 мкг/жив в день пептида, соответствующего функциональному домену кальпастина, и контрольная группа (3), которая получала 20 мкл физиологического раствора интраназально. Моторная активность крыс оценивалась в следующих тестах: «Открытом поле», «Сужающаяся дорожка» и «Следы». В стриатуме и гиппокампе лабораторных животных измеряли уровень марганца методом атомно-абсорбционной спектроскопии (ААС). Уровень дофамина и его метаболитов в стриатуме и гиппокампе измеряли методом ВЭЖХ. У крыс, получавших $MnCl_2$, двигательная активность снизилась по сравнению с контролем, однако у крыс, получавших кальпастин, эти изменения проявились позже, поэтому мы можем предположить, что введение ингибитора кальпаина приводит к увеличению латентного периода марганцевой энцефалопатии примерно на 10 дней. Однако, введение кальпастина не предотвращает накопление марганца в структурах мозга. Было показано, что уровень марганца в стриатуме крыс групп (1) (149 ± 23 нг/г ткани, $p=0,001$ по сравнению с группой (3)) и (2) (132 ± 12 нг/г ткани, $p=0,001$ по сравнению с группой (3)) в три раза выше, чем у контрольных животных (55 ± 3 нг/г ткани). Уровень дофамина в стриатуме крыс группы (1) ($40,5 \pm 6,3$ нг/мг белка, $p=0,001$ по сравнению с группой (3), $p=0,035$ по сравнению с группой (2)) был ниже, чем у крыс группы (2) ($58,3 \pm 4,8$ нг/мг белка, $p=0,042$ по сравнению с группой (3)), что, в свою очередь, было ниже, чем в группе (3) ($75,7 \pm 1,6$ нг/мг белка). Эти данные свидетельствуют о гибели дофаминергических нейронов при марганцевой интоксикации и о том, что кальпастин оказывает протективное действие. Также было показано, что уровень дофамина в гиппокампе крыс группы (1) ($4,1 \pm 0,5$ пг/мг белка, $p=0,003$ по сравнению с группой (2), $p=0,004$ по сравнению с группой (3)), увеличился в 4 раза по сравнению с группами (2) ($1,3 \pm 0,2$ пг/мг белка) и (3) ($1,4 \pm 0,3$ пг/мг белка), что, вероятно, отражает усиление адаптационных процессов.

Работа поддержана грантом РФФИ номер 19-315-90009.

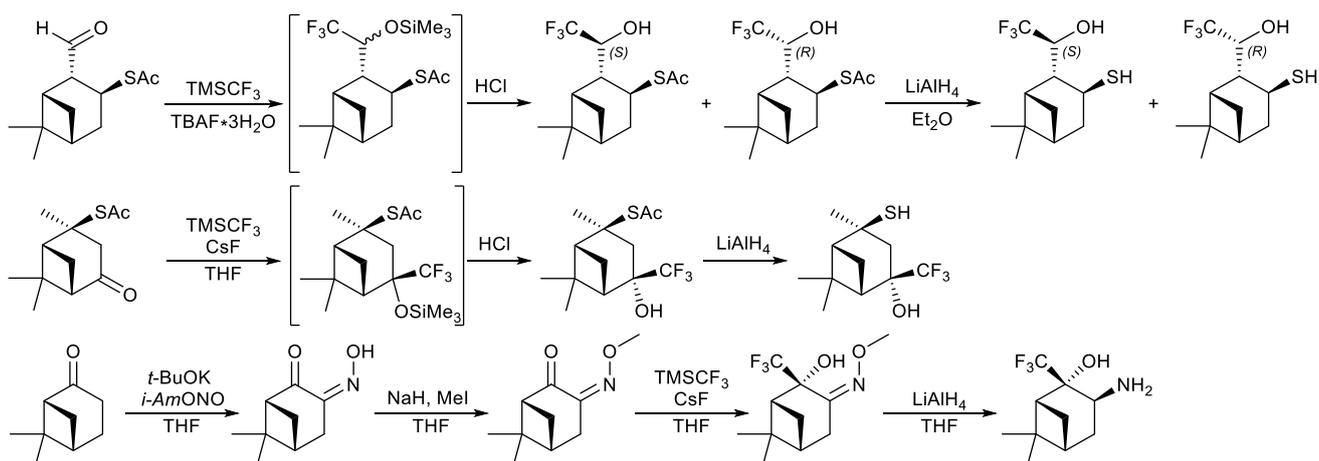
ФТОРСОДЕРЖАЩИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ НА ОСНОВЕ МОНОТЕРПЕНОИДОВ

Н.О. Ильченко, Д.В. Судариков, П.А. Петрова, С.А. Рубцова

*Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, Первомайская, д.48, Сыктывкар, 167000, Россия,
e-mail: albedogrisonat@gmail.com*

Производные монотерпеноидов обладают широким спектром биологической активности.^{1,2} В свою очередь около 25% всех современных фармацевтических препаратов содержат атомы фтора, поскольку функционализация фторсодержащими группами приводит к увеличению липофильности, мембранной проницаемости, а также повышению стойкости к биодegradации относительно их нефторированных аналогов. Данные преобразования могут привести к изменению биологической активности получаемых соединений, новому способу взаимодействий субстрат-рецептор по сравнению с углеводородными аналогами.³ Трифторметилирование некоторых монотерпеновых карбонильных соединений осуществлялось в немногочисленных работах ранее.^{4,5}

Нами осуществлено присоединения трифторметилирующего реагента Рупперта-Пракаша к полученным на основе миртеналя, вербенона и нопина тиацетатам и оксимамам с целью получения трифторметилированных тиолов и аминов.



Полученные соединения могут представлять интерес как биологически активные вещества и/или их предшественники, а также новые хиральные фторсодержащие индукторы.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 19-03-00951 А) с использованием оборудования Центра Коллективного Пользования (ЦКП) «Химия» Института химии Коми НЦ УрО РАН.

Литература

1. Л. Е. Никитина, Н. П. Артемова and В. А. Старцева, *Природные и тиомодифицированные монотерпеноиды. Синтез и биологическая активность тиотерпеноидов*, LAP LAMBERT Academic Publishing, Россия, 2012.
2. J. Sikkema, J. A. de Bont and B. Poolman, *Microbiol. Rev.*, 1995, **59**, 201–222.
3. J. Wang, M. Sánchez-Roselló, J. L. Aceña, C. del Pozo, A. E. Sorochinsky, S. Fustero, V. A. Soloshonok and H. Liu, *Chem. Rev.*, 2014, **114**, 2432–2506.
4. G. K. S. Prakash, R. Krishnamurti and G. A. Olah, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, **111**, 393–395.
5. E. Obijalska, G. Mlostoń, A. Linden and H. Heimgartner, *Tetrahedron Asymmetry*, 2008, **19**, 1676–1683.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛИСТЬЕВ РАСТЕНИЯ CAMELLIA SINENSIS L. КАК МАРКЕРЫ ПОДЛИННОСТИ ЧАЯ БЕЛЫХ СОРТОВ

Д.С. Исаев, Н.А. Дурнова, М.А. Симакова, А.Н. Симаков

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, Саратов

Чай является одним из самых распространенных напитков в мире. Наиболее ценным считается белый чай – самые молодые, незрелые верхушечные листья чайного куста с листовыми почками. В экспериментах были выявлены антиоксидантные, антимуtagenные, гипополипидемические, противомикробные и другие свойства экстракта белого чая [1].

В исследованиях, посвященных изучению химического состава чая, приведены результаты количественного определения некоторых основных химических компонентов белого чая: различие в содержании одного и того же компонента в двух разных экстрактах может достигать десяти раз [2]. Такие колоссальные различия в химическом составе белого чая могут быть связаны, в том числе, и с отсутствием эталонов подлинности чайного листа, соответствующим его типу и сорту. Целью данного исследования стало исследование макро- и микроструктуры листьев белого чая двух производителей и определение морфологических маркеров подлинности листьев белого чая.

Объектами исследования стали белый чай фабрики Nandana Tea Factory (Шри-Ланка) (образец А) и белый чай неизвестного производителя, приобретенный в местном чайном магазине г. Саратова (образец Б). Исследование сырья проводили на микроскопе Carl Zeiss Primo Star в соответствии с требованиями ГФ XIV ОФС 1.5.1.0003.15 «Листья» и ОФС 1.5.3.0003.15 «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов».

Исследования структуры листьев белого чая различных производителей показали – длина волосков на листьях чая А выше, а плотность их больше, чем у чая Б. Устьица были обнаружены только на листьях чая Б, количество их не очень велико. Край листа чая А представлен тесно примыкающими друг к другу живыми выростами, у чая Б они расположены чуть дальше друг от друга и лигнифицированы либо отсутствуют вовсе. Друзы и склереиды у чая А расположены только в верхней части листа, в то время как у чая Б друзы распространяются вдоль края листа, а склереиды вдоль центральной жилки на всю остальную листовую пластинку. Таким образом, у чая Б наблюдается промежуточное между молодым и зрелым листом строение вышеперечисленных морфологических элементов, что говорит о большем возрасте листа и, соответственно, он не относится к белому типу чая. Макро- и микроструктура листьев чая может являться морфологическим маркером подлинности чайного сырья.

Литература

1. White tea (*Camellia sinensis* (L.)): antioxidant properties and beneficial health effects / T. R. Dias, G. Tomás, N. F. Teixeira, M. G. Alves, P. F. Oliveira, B. M. Silva // International Journal of Food Science, Nutrition and Dietetics. – 2013. – №2(2). – P. 19-26;
2. White and Green Teas (*Camellia sinensis* var. *sinensis*): Variation in Phenolic, Methylxanthine, and Antioxidant Profiles / Unachukwu U.J, Ahmed S., Kavalier A., Lyles J.T., Kennelly E.J. // Journal of food science. – 2010. – №75(6). – P. 541-548.

АНТИПОЛИМЕРИЗАЦИОННЫЙ ПЕПТИД ИЗ САПРОПЕЛЯ: СТРУКТУРА И ПРОИСХОЖДЕНИЕ

Калинин Е.П., Буслаева Н.Н., Бояринцев Д.И.

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г.Тюмень, 625023, Россия

e-mail: KalininEP@tyumsmu.ru

Исследования, посвященные изучению биологически активных соединений, получаемых из растений, занимают одни из ведущих мест в поиске новых лекарственных кандидатов. Возможность извлечения готовых к фармакологической оценке или легко модифицируемых высокоэффективных веществ для достижения клинически значимых результатов побуждает проводить масштабные скрининговые исследования и выделять группы растений, являющихся потенциальными «поставщиками» биологически активных молекул.

Пептидные соединения привлекают особое внимание, поскольку относительная простота их структуры и широкие возможности для химических модификаций позволяют рассчитывать на создание новых фармакологических препаратов. Интенсивно изучаются пептиды с антикоагулянтной, антимикробной, мембрано-стабилизирующей, антиоксидантной активностью. Ранее было показано, что глипролины Pro-Gly, Pro-Gly-Pro, Gly-Pro демонстрируют антикоагулянтную, фибриндеполимеризационную и антифибринстабилизирующую активность. В некоторых работах было показано, что короткоцепочечные пептиды могут одновременно демонстрировать множественные биологические эффекты, влияя на несколько ферментативных, транспортных или рецепторных систем одновременно.

Представляет теоретический и практический интерес изучение структуры, спектра и механизмов оказываемых биологических эффектов изучаемого в лабораториях Тюменского ГМУ антиполимеризационного пептидного соединения, который был выделен и очищен из сапропеля. В ходе выполнения работы была впервые идентифицирована первичная структура данного пептида. Впервые было произведено моделирование пространственной структуры пептида, выделены функционально-значимые участки в структуре и установлено происхождение с помощью методов *in silico*.

В эксперименте было показано, что выделенный пептид увеличивает время образования фибринового сгустка как в условиях *in vitro*, так и *in vivo*. Исследовано состояние коагуляции и микроциркуляции у лабораторных животных на фоне введения эффектора. Результаты наблюдений показывают, что биологические эффекты не ограничиваются только взаимодействием с коагуляционными факторами или рецепторами тромбоцитов, но и изменением реакций лейкоцитов, реологических характеристик кровотока при повреждении эндотелия.

Полученные результаты позволяют оценить перспективность дальнейшего фармакологического изучения антиполимеризационного из сапропеля по схеме, предусмотренной для доклинических испытаний, и могут быть использованы для разработки новых средств фармакологической коррекции гемостаза.

МЕХАНИЗМЫ ЗАЩИТНОГО ДЕЙСТВИЯ ДИНИТРОЗИЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ ЖЕЛЕЗА С ГЛУТАТИОНОМ И НИТРОЗОГЛУТАТИОНА НА КАРДИОМИОЦИТЫ КРЫСЫ ПРИ ГИПОКСИИ ВКЛЮЧАЮТ КОМПЕНСАЦИЮ ДИСФУНКЦИИ НЕЙРОНАЛЬНОЙ СИНТАЗЫ ОКСИДА АЗОТА

В.И. Капелько, Н.А. Ундровинас, Е.Д. Кузнецова, В.П. Ширинский

*Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва
121552, Россия*

Ранее мы показали, что острая гипоксия приводит к нарушению транспорта Ca^{2+} в изолированных кардиомиоцитах крысы и снижению насосной функции изолированного сердца (Kapelko et al., 2017). Экзогенные биоподобные доноры оксида азота - динитрозильный комплекс железа с глутатионом (исследовательский лекарственный препарат Оксаком) и нитрозоглутатион (GSNO) восстанавливают нарушенную гипоксией ритмическую кальциевую сигнализацию в электростимулированных кардиомиоцитах и улучшают работу сердца (Kapelko et al., 2017; Poluektov et al., 2019). Молекулярные механизмы кардиопротективного действия этих соединений остаются неизученными. Мы предположили, что оба донора оксида азота в условиях гипоксии компенсируют недостаточность функции нейрональной NO синтазы (nNOS) кардиомиоцитов, которая находится в саркоплазматическом ретикулуме и регулирует функцию основных Ca^{2+} транспортирующих белков SERCA2 и RyR2. Проведенные эксперименты показали, что ингибирование nNOS в кардиомиоцитах с помощью ингибитора L-VNIO (100 мкМ) в условиях нормоксии оказывает такое же воздействие на кальциевый сигнал, измеренный с помощью флуоресцентного индикатора fluo-4, как и сама гипоксия. При этом Оксаком (3 нМ) и GSNO (≥ 100 нМ) восстанавливают нормальный вид Ca^{2+} пиков, что свидетельствует об их способности замещать недостаточный синтез оксида азота nNOS. Дополнительно было показано, что прямой активатор растворимой гуанилатциклазы лекарственный препарат Риоцигуат (100 нМ), не являющийся донором оксида азота, также способен стабилизировать Ca^{2+} транспорт в кардиомиоцитах в условиях ингибирования nNOS. Полученные данные свидетельствуют в пользу того, что нарушение Ca^{2+} транспорта в сердце при гипоксии связано с дисфункцией nNOS и нарушением регуляции Ca^{2+} транспортирующих белков. Экзогенные доноры оксида азота способны замещать nNOS в качестве генераторов оксида азота, и могут рассматриваться как потенциальные лекарственные препараты для коррекции гипоксических состояний миокарда. Молекулярные механизмы кардиопротективного действия Оксакома и GSNO могут включать регуляторное нитрозилирование кардиомиоцитарных белков и / или их фосфорилирование под действием протеинкиназы G, которая активируется цГМФ – продуктом работы гуанилатциклазы, активируемой в норме оксидом азота.

Поддержано грантом РФФИ № 20-015-00571 (ВПШ).

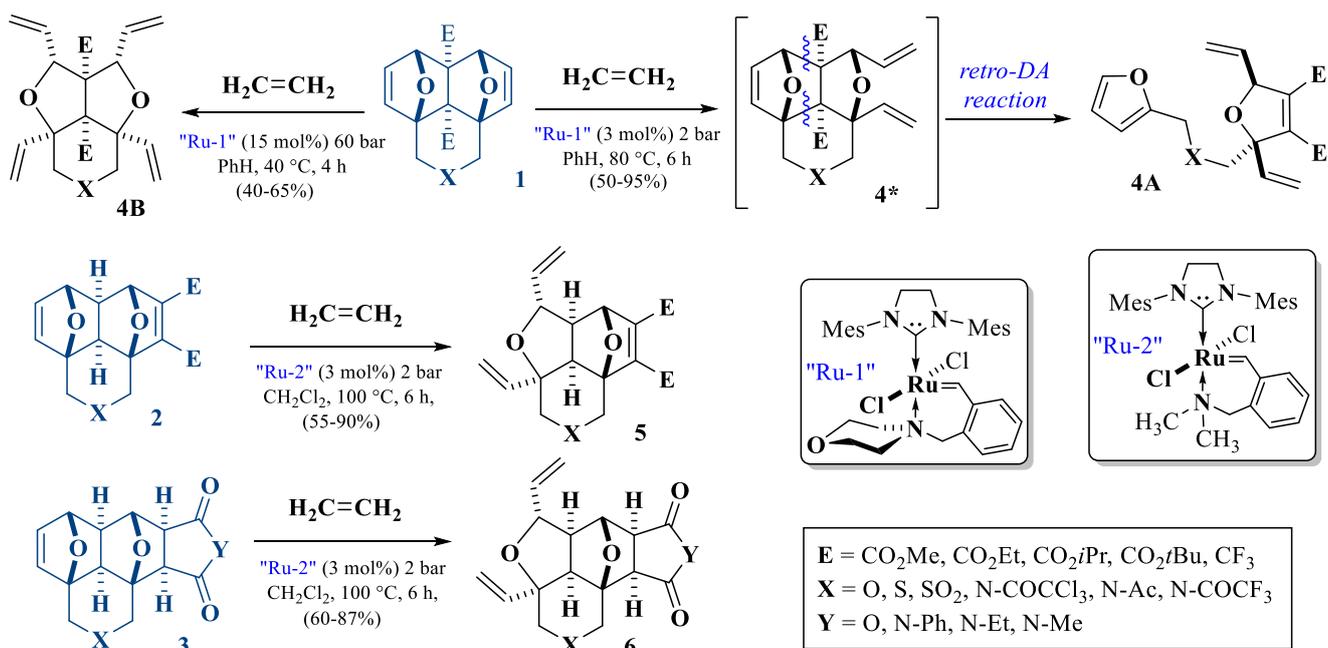
1. Kapelko VI, Lakomkin VL, Abramov AA, Lukoshkova EV, Undrovinas NA, Khapchaev AY, Shirinsky VP. Protective Effects of Dinitrosyl Iron Complexes under Oxidative Stress in the Heart. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;9456163. Doi: 10.1155/2017/9456163.
2. Poluektov YM, Petrushanko IY, Undrovinas NA, Lakunina VA, Khapchaev AY, Kapelko VI, Abramov AA, Lakomkin VL, Novikov MS, Shirinsky VP, Mitkevich VA, Makarov AA. Glutathione-related substances maintain cardiomyocyte contractile function in hypoxic conditions. *Sci Rep.* 2019 9(1):4872. Doi: 10.1038/s41598-019-41266-2.

НОВЫЕ КАТАЛИЗАТОРЫ ХОВЕЙДЫ-ГРАББСА В РОСМ РЕАКЦИЯХ

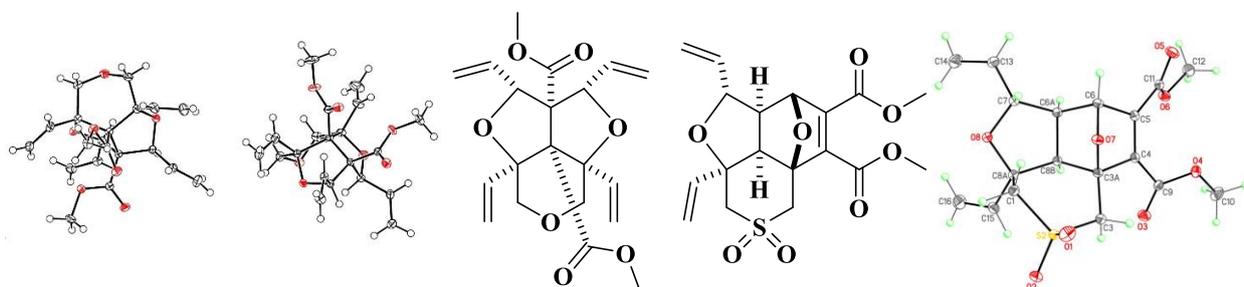
Е.А. Квятковская, П.П. Епифанова, М.А. Надирова, Ф.И. Зубков, К.Б. Полянский

Российский университет дружбы народов, 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, liza_kv3094@mail.ru

Доклад посвящён изучению каталитической активности новых катализаторов Ховейды-Габбса в РОСМ (ring-opening cross metathesis) реакциях [1]. В качестве объектов метатезиса были выбраны оксабициклопентеновые системы **1-3**, полученные нами ранее реакций Дильса-Альдера бис-фурфурил диенов с электроноакцепторными алкенами и алкинами [2,3].



В ходе этенолиза диенов **1-3** было обнаружено, что в зависимости от условий (изменялась температура и давление) аддукты типа «пинцет» (**1**) реагируют по двум возможным каналам. Либо с образованием продукта присоединения двух молекул этилена по обоим двойным связям, приводя к тетраенам типа **4B**, либо с образованием необычного продукта **4A**, образующегося в ходе ретро-диенового распада продукта этенолиза **4*** одной кратной связи исходного **1**. Реакции аддуктов типа «домино» **2** с этиленом протекают селективно по одной электроно-обогащённой кратной связи. Также были осуществлены эксперименты с аддуктом типа **3**, в ходе чего были синтезированы дивинил замещённые тетрациклы **6**.



Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ проект № 18-13-00456

Литература

- [1] K. B. Polyanskii, F. I. Zubkov, et al. *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, 15, 769–779.
 [2] E.A. Kvyatkovskaya, F. I. Zubkov et al. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 4840–4850.
 [3] K.K. Borisova, et al. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 2850-2853.

АЛКАЛОИД СЕКУРИНИН КАК ПЕРСПЕКТИВНАЯ ОСНОВА ДЛЯ СОЗДАНИЯ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

С.Г. Клочков, М.Е. Неганова

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологически активных веществ Российской академии наук, г. Черноголовка

Продукты природного происхождения всегда вызывали интерес исследователей как источники эффективных лекарственных препаратов. В качестве примеров достаточно привести алкалоиды барвинка Vinca или таксол, в настоящее время широко применяющиеся в клинической практике. Около 47% всех применяемых лекарств, было создано на базе природных скаффолдов. Многообразие уникальных природных скаффолдов растительного или животного происхождения является источником соединений для рационального дизайна лекарственных препаратов с бесконечным химическим разнообразием, которое легко выдерживает конкуренцию даже в сравнении с современной методологией комбинаторного химического синтеза.

Секуринин, основной алкалоид корней растений родов *Phyllanthus*, *Securinega*, и *Flueggea*, обладает выраженной биологической активностью и клинически использовался в нескольких странах. Секуринин был выделен в 1956 году и тогда же было показано его действие на ЦНС. При дальнейшем его изучении было показано, что секуринин демонстрирует широкий спектр биологических свойств, включая способность ингибировать ацетилхолинэстеразную активность, проявляет антималярийную и антимикробную активности, а также противогрибковую активность. Секуринин является селективным антагонистом GABA рецепторов и может использоваться при лечении таких неврологических заболеваний, как боковой амиотрофический и рассеянный склероз, в качестве противовоспалительного и нейропротекторного средства при лечении болезни Паркинсона. В последние два десятилетия интенсивно исследовалась и противоопухолевая активность секуринина. Изучение противоопухолевого действия секуринина выявило мультитаргетный характер его действия. Было показано, что митохондриальная дисфункция, генерация АФК, также как активация МАРК, являются одними из молекулярных механизмов активации апоптоза при действии секуринина. В ряде работ было показано модулирующее влияние секуринина на сигнальные пути PI3K/AKT/mTOR, снижение уровня экспрессии Bcl-2, mTOR, P70S6k и на гиперэкспрессию ряда проапоптотических белков, таких как Bax и другие.

Секуринин представляет собой уникальный индолизидиновый алкалоид, сочетающий четыре цикла: 6-азобицикло[3.2.1]октан в качестве ключевой структуры, к которой аннелированы α,β -ненасыщенный- γ -лактон и пиперидиновое кольцо, и является жесткой молекулой. Секуринин содержит несколько реакционноспособных центров: прежде всего, это двойные связи в положении 12-13 и 14-15. Поэтому использование секурининового скаффолда для синтеза производных, потенциальных нейропротекторных и противоопухолевых препаратов, было сосредоточено в основном на этих реакционных центрах. В настоящей работе рассмотрены как литературные данные, так и собственные работы авторов, посвященные использованию секурининового скаффолда для разработки потенциальных лекарственных препаратов нейропротекторной и противоопухолевой направленности.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект №18-03-00757).

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ СПОСОБЫ МОДИФИКАЦИИ КИНЕТИКИ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ДОКСОРУБИЦИНА ИЗ НАНОЧАСТИЦ НА ОСНОВЕ PLGA *IN VITRO*

Т.С. Ковшова^{1,2}, Н.С. Осипова², Е.В. Шипуло², О.О. Максименко², С.Э. Гельперина²,
В.Ю. Балабаньян¹

¹ Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Ленинские Горы, д.1,
Москва, 119991, Россия

² Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, Миусская площадь,
д. 9, Москва, 125047, Россия

Высвобождение лекарственных веществ (ЛВ) из наночастиц (НЧ) на основе сополимеров молочной и гликолевой кислот (PLGA) происходит в несколько этапов: вначале происходит десорбция ЛВ с поверхности НЧ в приемную среду («burst-effect»), затем ЛВ высвобождается за счет диффузии из полимерной матрицы, а в дальнейшем в результате ее деградации [1]. Целью настоящего исследования являлась разработка методов получения нагруженных доксорубицином (DOX) НЧ на основе PLGA (PLGA-Dox) с заданным профилем высвобождения DOX *in vitro* в модельные среды.

НЧ PLGA-Dox были получены методом «двойных эмульсий». Для получения НЧ с разной степенью включения и скоростью высвобождения DOX варьировали следующие параметры: кислотность внешней водной фазы двойной эмульсии (1% ПВС в фосфатном буфере) при получении НЧ (рН 6,4 или 7,4), наличие/отсутствие концевых карбоксильных групп в молекулах PLGA (Resomer[®] 502H, Resomer[®] 502S или их смесь), молекулярный вес PLGA (10-12 или 4-5 кДа, вязкость 0,2 и 0,18 дл/г, соответственно). Для получения НЧ с медленным высвобождением DOX в наночастицы включали гидрофобный комплекс DOX с диоктилсульфосукцинатом натрия (АОТ), либо использовали PLGA с высокой вязкостью (0,66 дл/г), при этом для повышения степени включения DOX в полимерную композицию вводили олигомер PLGA с молекулярной массой ~ 1кДа с карбоксильными концевыми группами. Кроме того, методом «наноосаждения» были получены НЧ на основе Resomer[®] 502H, нагруженные фосфатом доксорубицина. Кинетику высвобождения DOX из НЧ *in vitro* определяли в 1% растворе полоксамера 188 при +37 °С.

Снижение рН внешней водной фазы эмульсии с 7,4 до 6,4 приводило к снижению степени включения DOX в НЧ (90% и 80%, соответственно) и увеличению первоначального высвобождения DOX из НЧ в модельную среду ~ на 15%. Уменьшение молекулярной массы PLGA повышало степень включения DOX в НЧ (96%) за счет увеличения числа карбоксильных групп на единицу массы полимера, но в то же время значительно ускоряло диффузию DOX из матрицы НЧ. Уменьшение доли PLGA с карбоксильными концевыми группами в полимерной композиции, напротив, приводило к понижению степени включения DOX в НЧ и увеличению первоначального высвобождения DOX. Добавление олигомера к Resomer[®] 502H (10:1, w/w) приводило к повышению степени включения DOX в НЧ (94%) и снижению величины «burst-effect». Использование PLGA с вязкостью 0,66 дл/г вызывало значительное снижение степени включения DOX в НЧ (40%), при этом введение олигомера и удаление несвязанной с НЧ фракции DOX повысило степень включения до 75-80%, однако скорость высвобождения DOX в модельную среду осталась высокой (42% в течение 24 часов). В то же время, НЧ, полученные на основе Resomer[®] 502H методом «двойных эмульсий» с АОТ в качестве противоиона и методом «наноосаждения» с фосфатом доксорубицина, отличались высокой степенью включения (87% и 96%, соответственно) и очень низкой скоростью высвобождения DOX (25% в течение 24 часов).

Таким образом, разработаны методы получения наносомальных форм доксорубицина с необходимой степенью включения и профилем высвобождения.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (проект № 20-015-00276)

1. Mittal G. et al. Journal of Controlled Release. 2007; 119(1):77-85.19(2):250-4.

РАЗРАБОТКА НОВЫХ АНАЛЬГЕТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ МОДУЛЯТОРОВ КИСЛОТО-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ КАНАЛОВ

С.А. Козлов

*ФГБУН Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А.
Овчинникова РАН*

Обезболивание кратковременное или длительное давно является насущной проблемой медицины и сути человеческого существования. Боль как защитная реакция организма оберегает живые существа от разрушения внешними физическими воздействиями и сигнализирует об патологических процессах внутри организма. В нормальных условиях устранение возникшей проблемы приводит к ее исчезновению, однако не всегда проблема может быть устранена быстро или сила боли может превосходить порог выносливости организма. В этих ситуациях всегда необходимо применять анальгетические препараты для лечения пациентов, и, зачастую, однократного введения обезболивающих лекарственных средств недостаточно, так что используют курсовой прием анальгетиков в течение длительного времени. Два основных класса анальгетических препаратов: опиоидные анальгетики и НПВС, применение которых разрешено во всем мире, на сегодняшний момент составляют арсенал средств для купирования боли. Все знают о множественных побочных эффектах таких молекул, как и о множественных противопоказаниях к их применению. И как результат другие молекулы, активно взаимодействующие с другими молекулярными мишенями, активно разрабатываются. Среди таких перспективных таргетов для медицины выделяются кислото-чувствительные ионные каналы, к которым относятся широко распространённые в ноцицептивных нейронах каналы TRPV1 и ASICs. Эти абсолютно различные по структуре и функции типы ионных каналов задействованы, как в распознавании болевых стимулов, так и в механизме передачи болевого сигнала в ЦНС, поэтому модуляция их функционирования с помощью селективных лигандов приводит к длительному анальгетическому эффекту. Так как существует тесная взаимосвязь между болью и воспалением, лиганды этих рецепторов не просто облегчают боль, но и лечат различные виды воспалений. При поиске и разработки новых лигандов к ионным каналам упор был сделан на изучении способности молекул влиять на проводимость каналов, гетерологически экспрессированных в клетках. Далее анальгетические свойства молекул подтверждали на различных животных моделях.

Работа поддержана грантом РФФИ № 18-14-00138.

АМФИФИЛЬНЫЕ ПОЛИПЕПТИДЫ ДЛЯ ДОСТАВКИ миРНК В ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ СЕТЧАТКИ ГЛАЗА

**Е.Г. Коржикова-Влах^{1,2}, О.М. Осипова¹, В.В. Шаройко¹, Н.Н. Зашихина^{1,2},
Т.Б. Тенникова¹, А. Уртти¹**

¹*Институт химии, Санкт-Петербургский государственный университет
Университетский пр., 26, Петергоф, г. Санкт-Петербург, 198504*

²*Институт Высокмолекулярных соединений, Российская академия наук
Большой пр., 31, В.О., г. Санкт-Петербург, 199004*

E-mail: vlakh@mail.ru

Одной из наиболее острых проблем, приводящей к потере зрения, является патологическая пролиферация и миграция эпителиальных клеток, сопровождающаяся ускоренным ростом сосудов и локальными воспалениями на фоне возрастной макулярной дистрофии сетчатки глаза или диабетической ретинопатии [1]. Ключевую роль в регулировании данных процессов играет фактор роста эндотелия сосудов (VEGF).

В течение последнего десятилетия активно проводятся исследования в области анти-VEGF терапии *in vitro* и *in vivo*. Среди наиболее перспективных подходов рассматриваются два, основанные на блокировке белка VEGF с помощью соответствующих антител или нокдауне гена VEGF методами генной терапии. В последнем случае, особенно эффективными могут оказаться технологии в области малых интерферирующих РНК (миРНК), которые предлагают огромные возможности для модификации клеточных процессов, в том числе и высокоселективный нокдаун гена VEGF. Несмотря на большой терапевтический потенциал миРНК, существует ряд проблем при их использовании. В частности, эффективность доставки миРНК ограничена их низкой стабильностью в физиологических условиях, слабым проникновением через клеточные мембраны и быстрым снижением концентрации после введения [1,2]. Традиционно, для повышения эффективности внутриклеточной доставки нуклеиновых кислот рассматривается использование катионных полимерных носителей.

В рамках данной работы было предложено использовать новые амфифильные полипептиды для внутриклеточной доставки анти-VEGF миРНК в эпителиальные клетки сетчатки. Методом полимеризации с раскрытием цикла осуществлен синтез серии положительно заряженных сополимеров на основе лизина, глутаминовой кислоты и фенилаланина/изолейцина с различным соотношением аминокислот. Полипептиды и наночастицы на их основе были охарактеризованы комплексом физико-химических методов. Установлены закономерности между количеством загруженной миРНК и физико-химическими характеристиками наночастиц, а также проведено изучение скорости высвобождения миРНК в различных средах. Показано, что присутствие глутаминовой кислоты в составе сополимера облегчает высвобождение миРНК по сравнению с использованием аналогичного по природе поликатионного вектора - полилизина. Трансфекция и цитотоксичность наночастиц были изучены на клеточных культурах ARPE-19 и HEK 293. Исследование способности полученных систем к внутриклеточной доставке миРНК, позволило выявить системы-лидеры, обеспечивающее высокую эффективность нокаутирования гена VEGF в эпителиальных клетках сетчатки (ARPE-19).

Работа была выполнена при поддержке Правительства РФ в рамках проекта №14.W.03.31.0025 (Мегагрант).

РН- И ФОТОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ИНТЕРПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫЕ КОМПЛЕКСЫ миРНК ДЛЯ НОКДАУНА ГЕНОВ

В.А. Коржиков-Влах, О.М. Осипова, П.С. Тетерина, М.А. Хазанова, Т.Б. Тенникова

*Санкт-Петербургский государственный университет, Институт химии,
Лаборатория биомедицинской химии*

Развитие молекулярной биотехнологии в последние десятилетия позволило разработать новые высокоэффективные терапевтические системы для лечения тяжёлых заболеваний, генных болезней, рака, диабета и др. Важным представителем подобных систем являются малые интерферирующие РНК (миРНК), которые способны «выключать» экспрессию неправильно работающих или гиперэкспрессирующихся генов. Одна из основных проблем использования миРНК в качестве терапевтического средства заключается в обеспечении их доставки внутрь клетки. Будучи природными биомолекулами, молекулы миРНК в незащищённом состоянии быстро уничтожаются клетками иммунной системы. Отрицательный заряд, молекул миРНК затрудняет их проникновение через цитоплазматическую мембрану клеток.

Известно, что наиболее эффективными системами доставки генов внутрь клеток являются вирусы, применение которых все ещё ограничено соображениями безопасности для пациентов. Этим обусловлен интерес к невирусным системам доставки миРНК, которые представлены различными полимерными частицами, в том числе интерполиэлектродитными комплексами (ИПЭК) миРНК.

В данной работе мы описываем системы доставки миРНК, состоящие из 3-х компонентов: поликатион, линкер, пептидный лиганд. Ввиду необходимости компактизации молекулы миРНК для защиты её от вне- и внутриклеточных ферментов, а также для обеспечения возможности проникновения внутрь клеток посредством эндоцитоза, важным компонентом предлагаемой системы является поликатион, который формирует с миРНК наночастицы полиплекса. Также проведенные нами эксперименты показывают, что для эффективной доставки миРНК необходимо наличие в составе полиплекса конкурентного полианиона, который обеспечивает дестабилизацию полиплекса с целью высвобождения миРНК. Для предотвращения высвобождения миРНК до проникновения в клетку используются специальные линкеры-сшиватели, которые стабилизируют ИПЭК, содержащий поликатион, миРНК и конкурентный полианион. При этом, данные линкеры способны разрушаться под действием избытка протонов (кислые рН) или света с определённой длиной волны, обеспечивая возможность вытеснения миРНК конкурентным противоионом.

В качестве поликатионов исследованы поли(L-лизин), поли(L-аргинин) и хитозан, а в качестве конкурентных полианионов: гепарин, гиалуроновая кислоты и поли(L-глутаминовая кислота). Также получены привитые сополимеры гепарин-графт-поли(L-лизин) и хитозан-графт-поли(L-глутаминовая кислота). Полученные ИПЭК были сшиты специально синтезированными линкерами: N,N'-(2,2'-(пропан-2,2-диил-бис-(окси))-бис-(этан-2,1-диил))-бис-(2,2,2-трифторацетамид)ом (рН-чувствительный линкер) и 2-(4-(2-(амино)этил)амино)пропаноил)фенил)уксусной кислотой (фото-чувствительный линкер). Было показано, что высвобождение модельной миРНК из наногелей происходит быстрее при рН 4.0, а также при облучении светом с длиной волны 365 нм. В качестве пептидного лиганда, активирующего внутриклеточную интернализацию ИПЭК, был использован с(RGDfK) пептид. Проведены первые эксперименты с использованием релевантных клеточных культур по нокдауну экспрессии зелёного флуоресцентного белка и фактора роста эпителия сосудов.

Работа была выполнена при финансовой поддержке РФФИ (соглашение № 19-73-10045, проект «Интерполиэлектродитные комплексы для внутриклеточной доставки генетических конструкций»).

ЛИПОСОМАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ВИЗУАЛИЗАЦИИ И ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ

Д.В. Королев^{1,2}, Г.А. Шульмейстер¹, М.С. Истомина^{1,3}

¹Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России; ²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова; ³Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина)

Существуют различные методы получения липосом и их модифицирования с целью получения уникальных характеристик. Наиболее известные из методик, применяемые для получения липосом, используемых в качестве носителей лекарственных средств – это метод высокого давления, звуковой, конвекционный методы, метод растворения и удаления детергента, метод испарения с обращением фаз и др. [1].

Классическим и часто применяемым методом синтеза липосом является метод гидратации тонкой пленки, который состоит из включения антиоксиданта в липосомальную оболочку. В результате чего образуются многослойные везикулы. Получение однослойных липосом происходит путем обработки звуком (звуковой метод) или пропуска через фильтр экструдера (метод высокого давления). В статье [2] описывается классический метод получения липосом, основанный на явлении дегидратации/регидратации, взятый авторами за основу. В качестве источника фосфолипидов использовался соевый лецитин. Растворителем выступал гексан. Для предотвращения перекисного окисления липидов добавлялся антиоксидант – α -токоферола ацетат (витамина Е). Витамин Е – жирорастворимый антиоксидант, который предотвращает образование и распад гидропероксидов жирных кислот и дезактивацию свободных радикалов.

Целью работы являлась разработка метода синтеза липосом из дешевого сырья и инкапсуляция наночастиц серебра (NPAg), кардиопротекторов аденозина (ADN) квинакрин (QAN) и флуоресцентного красителя индоцианина зеленого (ICG). Для синтеза липосом навеску соевого лецитина 75 мг растворяли в 15 мл хлороформа, добавляли 10 мкл α -токоферола ацетат (витамина Е) и перемещали в круглодонную колбу на 1000 мл. Растворитель упаривали на ротационном испарителе (RE-5000 Rotary Evaporator, Китай) под вакуумом (N 810 LABORPORT, Китай) без нагревания до образования тонкой пленки. Тонкую липидную пленку досушивали при температуре водяной бани 35 ± 5 °С до состояния прозрачности. Далее гидратировали высушенную пленку смесью вода-этанол в соотношении 1:1 в объеме использованного количества растворителя. Процесс гидратации продолжали до полного смывания липидной пленки со стенок колбы. Для получения липосом, нагруженных NPAg гидратацию проводили 15 мл раствора наночастиц серебра с этанолом в соотношении 1:1. Липосомальный ADN и QAN получали гидратацией физиологическим раствором, содержащим ADN либо QAN концентрацией 1 мг/мл соответственно. Получение липосомального ICG проводилось гидратирующим раствором концентрацией 1 мг/мл содержащим ICG, связанным с альбумином (20%) в физиологическом растворе. После гидратации липосомальную форму переносили в полипропиленовую пробирку и обрабатывали ультразвуком на диспергаторе (УЗГ13-0,1/22, Россия) с частотой 20 кГц в течение 25-30 минут для получения однослойных липосом. Были получены однослойные липосомы, размером 1 мкм, использованные в эксперименте *in vivo*.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (проект № 17-00-00272 (17-00-00275)).

Литература

1. А. А. Новикова, П. Кезимана, Я. М. Станишевский. Методы получения липосом, используемых в качестве носителей лекарственных средств // Разработка и регистрация лекарственных средств, № 3, 2017. – С. 134–138.
2. Л. А. Забодалова, В. А. Чернявский, Т. Н. Ищенко, Н. Н. Скворцова. Получение липосом из соевого лецитина // Процессы и аппараты пищевых производств, № 2, 2011. – С. 75–81.

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ВЫДЕЛЕНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ ЛИПОГЛИКОПЕПТИДНОГО КОМПЛЕКСА ГАУЗЕМИЦИНА

Т.В. Кравченко¹, В.А. Алферова^{1,2}, А.П. Тюрин^{1,2}, А.А. Чистов^{3,4}, Г.Х. Кудрякова¹,
В.А. Коршун^{1,2,3}

¹ «ФГБНУ НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе»; ² Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»; ³ ФГБНУ «Институт биорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН»; ⁴ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича»;

Появление бактерий, устойчивых к известным антибиотикам, вызывает серьезные проблемы в медицине [1]. Недавняя вспышка COVID-19 показала, какой колоссальный ущерб может наносить распространение инфекционного заболевания в отсутствие эффективных терапевтических агентов.

Ранее был обнаружен штамм *Streptomyces tendae* ВКПМ Ас-1980, продуцирующий более 20 химически родственных липогликопептидов и обладающий активностью в отношении грамположительных бактерий [2]. В настоящей работе предложена технология выделения индивидуальных соединений из ферментационного бульона (Рисунок 1). Она заключается в экстракции культуральной жидкости штамма *n*-бутанолом, обогащении сырца методами хроматографии при низком давлении на сорбентах различной природы и осаждении с дальнейшим препаративным разделением путем хроматографии гидрофильных взаимодействий в условиях ВЭЖХ. Данная технология позволила получить три основных компонента антибиотического комплекса с массами 1847, 1916 и 1930 Да и определить физико-химические и биологические свойства полученных образцов. Полученные соединения были названы гауземицинами А–С в честь советского микробиолога Г.Ф. Гаузе. Выделение, установление структуры и спектра биологической активности отдельных компонентов антибиотического комплекса, помимо перспектив клинического применения, позволит существенно расширить представления о взаимосвязи структуры и активности в данном семействе антибиотиков.



Рисунок 1 – Технология выделения индивидуальных компонентов антибиотического комплекса гауземицина.

Работа частично поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (№ 20-33-70215) и Министерством науки и высшего образования (АААА-А18-118011650008-9).

Литература

1. Tacconelli E., Carrara E., Savoldi A., and et. Al. *Lancet Infect. Dis.* **2018**, 18, 3, 318–327.
2. Lapchinskaya O. A., Katrukha G. S., Gladkikh E. G., and et. Al. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2016**, 42, 664–671.

ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ СИЛЬНОДЕЙСТВУЮЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Д.В. Криворотов¹, К.А. Руфанов², А.С. Радилев¹, Р.О. Белоусов²

¹ФГУП «НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России, 188663, Россия, Санкт-Петербург; e-mail: denhome@bk.ru

²ООО «Коноплекс Фарма», 125284, Россия, Москва, Ленинградский проспект, 31А, стр.1.

На протяжении двух столетий изучения анальгетических свойств алкалоидов *Papaver somniferum* (мака снотворного), под влиянием прогресса в науке и технике происходит периодическое переосмысление научным и медицинским сообществом аспектов использования опиатов и опиоидов, с учетом ретроспективного анализа их нежелательных эффектов. Применение морфина совершило переворот в медицине, но сейчас уже очевидна недостаточная ЦНС-активность большинства природных опиоидов, обусловленная их низкими показателями коэффициентов распределения в системе «октанол-вода» ($\log P$), в том числе при физиологических значениях pH ($\log D_{7,4}$) [1], что обосновывает их постепенное замещение более современными лекарствами. Но, нарушение баланса количества, разнообразия и безопасности медицинских анальгетиков, ведет либо к недостаточному фармацевтическому обеспечению пациентов (что отражает текущую ситуацию в РФ), либо стимулирует избыточное потребление опиоидов (текущая ситуация в США) [2]. Неконтролируемое потребление опиоидов привело к росту числа смертельных отравлений в США с более чем 48 тыс. чел. В течение 2014 г. до 70 тыс. чел. В 2017 г. и было признано угрозой здоровью населения, охарактеризованной как «опиоидный кризис/эпидемия» [2]. Первичный анализ ситуации, указывает на то, что вся мировая система здравоохранения нуждается в существенных прорывах в разработке как более эффективных и безопасных анальгетиков, так и в более эффективных их антидотах, что запустило глобальные процессы смены парадигмы в фармацевтике ЦНС-активных лекарств. В качестве ответной меры, в США разработали и приступили к реализации в 2016 г. стратегической межведомственной программы «Helping to End Addiction Long-term Initiative» (HEAL Initiative, «Стратегическая инициатива по борьбе с зависимостью») под научным руководством НИИ - Национальных институтов здравоохранения [2]. Последствия реализации этой программы неизбежно приведут к существенному пересмотру структуры разработки и медицинского потребления сильнодействующих анальгетиков и их антидотов во всем мире.

В интересах обеспечения конкурентоспособности пути развития отечественной фармацевтической науки и промышленности в данных условиях и с учетом важности применения опиоидных анальгетиков и их антагонистов в российском здравоохранении в докладе рассмотрены перспективные направления разработки таких препаратов с высоким инновационным потенциалом. Существенный научный прогресс последних десятилетий в понимании механизмов возникновения боли, структуры и особенности работы системы опиоидных рецепторов и ЦНС позволил продемонстрировать перспективы создания анальгетиков на новых научных принципах. Инициация таких исследований требует сосредоточения усилий научного и фармацевтического сообщества и с учетом государственной монополии в сфере оборота наркотических средств обосновывает необходимость координации исследований и разработок сильнодействующих лекарственных и ветеринарных средств, включая анальгетики, анестетики и антидоты для перехода данной отрасли на инновационную модель развития.

Литература

1. Уйба В.В., Криворотов Д.В., Забелин М.В., Радилев А.С., Рембовский В.Р., Дулов С.А., Кузнецов В.А., Ерофеев Г.Г., Мартинович Н.В., Соснов А.В. Антагонисты опиоидных рецепторов. От настоящего к будущему / *Медицина экстремальных состояний*. **2018**, 20(3), 356-370.
2. Соснов А.В., Семченко Ф.М., Тохмахчи В.Н., Соснова А.А., Власов М.И., Радилев А.С., Криворотов Д.В. Критерии выбора соединений для разработки сильнодействующих анальгетиков и других лекарств центрального действия / *Разработка и регистрация лекарственных средств*. **2018**, 3(24), 114-130.

MONOCATIONIC DERIVATIVES OF CHLORIN e_6 FOR ANTIMICROBIAL PHOTODYNAMIC THERAPY: SYNTHESIS AND PROPERTIES

***N.V. Kukushkina¹, V.V. Makarov¹, O.V. Shukhto¹, M.A. Krest'yaninov², A.V. Kustov^{1,2},
D.B. Berezin¹, L.G. Arnaut³, G.J. da Silva³***

¹*Ivanovo State University of Chemistry and Technology, Ivanovo, Russia,
e-mail: nataliakukushkina05.1998@mail.ru*

²*G.A. Krestov Institute of Solution Chemistry, Russian Academy of Sciences, Ivanovo, Russia*

³*University of Coimbra, Portugal*

Diseases caused by pathogenic microorganisms poly-resistant to the traditional antimicrobial drugs become one of the main problems of modern medicine. In 2017 the World Health Organization (WHO) has published the report containing a list of 12 bacteria with a resistance to entire groups of antibiotics. Currently, scientists are in intensive search for alternative methods of treatment, one of which is antimicrobial photodynamic therapy (APDT), an effective way to eradicate pathogenic microorganisms. This method is low-invasive, do not causes drug-resistance and quite simple, since just three low-toxic components – light of a certain wavelength, oxygen and photosensitizer (PS) as a light-sensitive substance are required for the realization of APDT [1, 2].

The efficiency of APDT is strongly depends on the chemical structure, solubility, photophysical and other properties of PS [3]. That is why the search of drugs that would meet modern requirements, including the presence of one or more cationic groups in the PS structure, the effective generation of reactive oxygen species, hydrophilic-lipophilic balance, low toxicity and selective accumulation in target cells, is the most urgent task of APDT.

Here we consider the synthesis, spectral identification, singlet oxygen generation, modeling of pigment-surfactant interaction and its trans-membrane transport as well as both dark and photocytotoxicity in relation to human and microbial cells of two newly-synthesized chlorin-type photosensitizers containing cationic trialkylammonia groups required to enhance solubility of PSs in aqueous media and affinity to the outer membrane of Gram-negative bacteria.

So, two potential monocationic PSs synthesized are found to be soluble in water and aqueous solutions of biocompatible non-ionic surfactant Tween 80 and form stable molecular complexes to the surfactant micelle ($\lg K_b = 4.5 \div 7.2$) localizing within surfactant micelles mainly nearby its hydrophilic head groups [4]. PSs are able to generate singlet oxygen with a high quantum yield ($\sim 90\%$) and according to the partition coefficients measured in the 1-octanol / phosphate saline buffer system were found to reveal sufficient affinity to lipid cell membranes ($P = 8.5 \div 11.5$) and good hydrophilic-lipophilic balance [2]. Studies on the HaCaT cell line are demonstrated the PSs obtained do not possess cytotoxicity on human cells under $25 \mu\text{M}$ and phototoxicity at a radiation dose of 5 J/cm^2 and pigment concentration of $1 \mu\text{M}$. Studies of antimicrobial activity have shown that both photosensitizers obtained have pronounced photocytotoxicity ($10 \mu\text{M}$, 10 J/cm^2) and low dark cytotoxicity in relation to gram-positive and gram-negative pathogens and can be positioned to be of importance for antimicrobial photodynamic therapy.

The reported study was funded by the Russian Science Foundation (project No. 15-13-00096) and Russian Foundation for Basic Researches (project No. 20-03-00153).

[1]. *R.T. Aroso, M.J.F. Calvete, B. Pucelik, G. Dubin, L.G. Arnaut, M.M. Pereira, J.M. Dabrowski // Eur. J. Med. Chem. 2019. V. 184. 111740.*

[2]. *A.V. Kustov, D.V. Belykh, N.L. Smirnova, E.A. Venediktov, T.V. Kudayarova, S.O. Kruchin, D.B. Berezin // Dyes Pigm. 2018. V. 149. P. 553-559.*

[3]. *D.B. Berezin, D.R. Karimov, E.A. Venediktov, A.V. Kustov, V.V. Makarov, Yu.V. Romanenko // Macroheterocycles. 2015. V. 8(4). P. 384-388.*

[4]. *D.B. Berezin, A.V. Kustov, M.A. Krestyaninov, D.V. Batov, N.V. Kukushkina, O.V. Shukhto // J. Mol. Liq. 2019. V. 283. P. 532-536.*

ЭФФЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ КОБМИНАЦИИ СОЛЮБИЛИЗИРОВАННОГО УБИХИНОЛА И СЕЛЕНА НА МОНОКРОТАЛИН-ИНДУЦИРОВАННУЮ ЛЕГОЧНУЮ ГИПЕРТЕНЗИЮ У САМЦОВ И САМОК КРЫС WISTAR

Т.А. Куропаткина¹, Н.А. Медведева², О.С. Медведев¹

*Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
¹факультет фундаментальной медицины; ²биологический факультет*

0sylphide0@gmail.com

Легочная гипертензия (ЛГ) – хроническое заболевание, связанное со стойким увеличением кровяного давления в малом круге кровообращения. Природа ЛГ мультифакториальна, однако, одной из ведущих причин считается оксидативное повреждение сосудов. Убихинол, как восстановленная форма CoQ10, является ключевой составляющей транспортной цепочки электронов в митохондриях, обладает противовоспалительными свойствами, что находит применение в адьювантной терапии многих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Другой важный компонент антиоксидантной защиты – селен (Se), самостоятельно не выступает в роли антиоксиданта, однако, входит в состав многих оксидантных ферментов. В последние годы появляется все больше информации о положительном эффекте применения комбинации CoQ10 и Se на фоне лечения ССЗ, в связи с чем исследование данной комбинации на моделях, сопряженных с воспалением, представляет большой интерес. Целью данной работы было изучение эффекта применения новой лекарственной формы солюбилизированного убихинола для внутривенного введения и пероральной добавки Se на развитие монокроталин-индуцированной легочной гипертензии (ЛГ), выявить гендерные различия течения патологии.

Объектом исследования служили самцы и самки крыс Wistar, 180-210 г., которым в 1 день эксперимента подкожно вводили водно-спиртовой раствор монокроталина (МКТ) в дозе 60 мг/кг. Параллельно формировали группы контроля, которым вводился только водно-спиртовой раствор. На 7 день животных с МКТ делили на группы, согласно которым вводили в хвостовую вену 1) 1% раствор убихинола (СНО «Дом Фармации») в дозе 30 мг/кг (МКТ-У), 2) растворитель для субстанции убихинола (СНО «Дом Фармации») (МКТ-Р), 3) перорально порошок Se (Solgar) в дозе 10 мкг/кг (МКТ-Se) и 4) комбинацию Se и убихинола (МКТ-Se-У). Группам контроля внутривенно вводили растворитель. Внутривенные введения проводили дважды: на 7 и 14 дни; пероральное введение порошка селена производили ежедневно, начиная с 7 дня. На 21 день после введения МКТ в остром опыте у наркотизированных крыс (уретан 1,2 г/кг) измеряли систолическое правожелудочковое давление (СПЖД) и степень гипертрофии ПЖ.

По результатам измерения СПЖД было выявлено, что как у самцов, так и у самок группы МКТ-Se-У значения этого показателя не отличались от группы контроля, в остальных группах было продемонстрировано статистически значимое увеличение, что говорит о развитии легочной гипертензии. Также, среди самок показано, что не у всех животных СПЖД достигает таких значений, которые свидетельствуют о развитии ЛГ, что характерно для всех экспериментальных групп. При расчете индексов гипертрофии ПЖ (Индекс 1: масса ПЖ/масса сердца; Индекс 2: масса ПЖ/масса тела) у самцов различий показано не было, однако у самок при сравнении с контролем было выявлено увеличение массы ПЖ в группах МКТ-Р и МКТ-Se. Таким образом, применение комбинации солюбилизированного убихинола и пероральной добавки селена приводит к уменьшению развития легочной гипертензии как по показателю СПЖД так и по гипертрофии ПЖ. При развитии патологии существуют гендерные различия, что выражается в величине основных диагностических параметров и, вероятно, связано с интенсивностью роста животных.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект № 19-29-10015).

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ГАМК НА ИНОТРОПНЫЕ РЕЗЕРВЫ СЕРДЦА ПРИ МАКСИМАЛЬНОЙ ИЗОМЕТРИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ У КРЫС ПОСЛЕ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

М.В. Кустова

Кафедра фармакологии и фармации института НМФО ФГБОУ ВО Волгоградского государственного медицинского университета Минздрава России, Волгоград

Хроническая алкогольная интоксикация (ХАИ) вызывает развитие тяжёлых повреждений различных органов. Наиболее губительное действие употребления алкоголя оказывает на сердечно-сосудистую и нервную системы. На фоне длительной алкоголизации в сердце развиваются метаболические нарушения, дисфункция митохондрий и окислительный стресс, приводящие к запуску апоптоза, замене погибших кардиомиоцитов фибробластами и ухудшению сократительной функции миокарда, что значительно повышает риск сердечно-сосудистой смерти [1]. Целью работы явилось изучение влияния производного ГАМК – соединения РГПУ-260 и препарата сравнения милдроната на инотропные резервы сердца при максимальной изометрической нагрузке у крыс после хронической алкогольной интоксикации.

Эксперимент проводили на 10-месячных крысах-самках массой 250-300 г. ХАИ моделировали путем замены питьевой воды на 10% раствор этанола, подслащенного сахарозой (50 г/л) в течение 24 недель [2]. Были сформированы группы: 1 - интактная (n=9) – животные, не подвергавшиеся ХАИ; 2 - негативный контроль (n=10) – ХАИ+физ.р-р; 3,4 - самки после ХАИ, которым вводили соединение РГПУ-260 в дозе 25 мг/кг (n=7) и препарат сравнения милдронат в дозе 50 мг/кг (n=7) соответственно. Физиологический раствор и исследуемые препараты вводили внутривенно однократно в течение 14 дней, начиная со следующего дня после прекращения ХАИ. Для изучения влияния исследуемого соединения на инотропные резервы сердца проводили оперативную подготовку: наркотизированным крысам (хлоралгидрат 350 мг/кг) в левую яремную вену устанавливали катетер, затем переводили на искусственную вентиляцию легких, в левый желудочек сердца помещали катетер, соединенный с датчиком давления. Максимальную изометрическую нагрузку осуществляли путем окклюзии восходящей части дуги аорты на 30 секунд, с последующей реперфузией. Регистрировали показатели: скорость сокращения (+dP/dt, мм рт. Ст./сек), скорость расслабления (-dP/dt, мм рт. Ст./сек) миокарда, левожелудочковое давление (ЛЖД, мм рт. Ст.) и частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин) с помощью интерфейсного универсального модуля UIM100С полиграфа MP150 (Biopac systems, США). Статистическую обработку проводили в программе Statistica 12,5.

При проведении пробы на максимальную изометрическую нагрузку у крыс после ХАИ приросты скоростей сокращения и расслабления миокарда, ЛЖД на 5 секунде равнялись 51,8%, 56,2%, 77,7% и на 30 – 28,3 %, 36,9%, 43,7% и значительно были ниже, чем у интактных животных, где приросты составили 76,5%, 63,2%, 133,0% и 71,4%, 60,4%, 100,3% соответственно. У самок, получавших РГПУ-260, был отмечен более высокий прирост +dP/dt на 5 секунде – 69,6% (p<0,05) и ЛЖД на 5 и 30 секунде – 113,6% и 79 % (p<0,05) по сравнению с животными контрольной группы. У крыс, получавших милдронат, статистически значимые приросты отмечались только для скорости сокращения миокарда на 5 секунде и ЛЖД на 5 и 30 секунде окклюзии, и были равны 41,8% (p<0,05) и 118,8%, 84,7% (p<0,05) соответственно.

ХАИ приводит к снижению скорости сокращения, скорости расслабления и ЛЖД во время окклюзии восходящей части дуги аорты, особенно на 30 секунде проведения нагрузки, что говорит о снижении функциональных резервов миокарда. Соединение РГПУ-260 улучшает сократительную функцию миокарда сопоставимо с препаратом сравнения милдронатом, на что указывает более высокий прирост показателей сократимости миокарда и ЛЖД при осуществлении максимальной изометрической нагрузки.

1. Souza-Smith F.M. et al. Physiological processes underlying organ injury in alcohol abuse // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2016. Vol. 311, N. 3. P. E605-E619.

2. Крыжановский С.А. и др. Трансляционная модель алкогольной кардиомиопатии // Мол. Мед. 2015. № С. 40-47.

СТРАТЕГИЯ СИНТЕЗА, СВОЙСТВА, ПЕРСПЕКТИВЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ГУАНАЗОЛА И ЕГО МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСОВ (Ga, Mn)

Т.В. Кустова, М.М. Родзаевский, Е.А. Данилова

ФГБОУ ВО «Ивановский государственный химико-технологический университет»

К интенсивно развиваемым областям фармацевтической химии (согласно стратегии развития фармацевтической промышленности «Фарма-2030») относятся синтез, изучение физико-химических и биологических свойств новых соединений. Несмотря на большое разнообразие имеющихся лекарственных препаратов, поиск новых, а самое главное малотоксичных соединений остается актуальным на сегодняшний день [1-4]. С этой точки зрения 3,5-диамино-1,2,4-триазол и его производные – это один из наиболее перспективных объектов для химической модификации, и, что особенно важно, эти соединения используются в медицинской практике в качестве лекарственных препаратов для лечения онкологических заболеваний, в частности, рака груди.

Надо отметить, что среди координационных соединений, особое место занимают комплексы, полученные на основе биогенных металлов. Это связано с тем, что они играют важную роль во многих биохимических процессах и поэтому широко применяются в растениеводстве, животноводстве и фармакологии. Выбор ионов галлия обусловлен тем, что соли галлия (III) обладают выраженной токсичностью в отношении ряда линий опухолевых клеток. Марганец является одним из наиболее важных, жизненно необходимых микроэлементов и принимает активное участие в метаболизме и антиоксидантной системе организма. Данный элемент способен вмешиваться в тончайшие иммунологические механизмы [5].

Создание новых препаратов для химиотерапии онкологических заболеваний представляет собой очень сложную мультидисциплинарную задачу, решение которой лежит на границе органической и медицинской химии, фармакологии, экспериментальной и клинической онкологии. В настоящей работе приведены результаты обширных исследований: в области органического синтеза и идентификации комплексных соединений гуаназола/1-фенилгуаназола с ионами галлия и марганца (разработаны методы синтеза), в области физико-химических исследований (проведен комплекс термодинамических исследований; исследований средства потенциальных препаратов к липидным мембранам и изучено молекулярное комплексобразование гуаназола и его металлокомплексов с полимерным средством пассивной доставки ПЭГ). Кроме этого в работе представлены результаты темновой цитотоксичности гуаназола, 1-фенилгуаназола, а также ряда их металлокомплексов в отношении клеток опухоли шейки матки линии HeLa.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ, № 18-73-00217

Литература

1. Kustov A.V., Kustova T.V., Belykh D.V. [et al] // Dyes and Pigments 2020, V. 173.
2. Kustov A.V., Smirnova N.L., Venediktov E.A. [et al] // Dyes and Pigments. 2018. V. 149. P. 553-559.
3. Kustov A.V., Belykh D.V., Smirnova N.L. [et al] // J. Chem. Thermodynamics. 2017. V. 115. P. 302–306.
4. Islyaikin M.K., Danilova E.A., Kudrik E.V. [et al] // Pharm. Chem. J. 1997. V. 3. N 8. P. 409-412.
5. Кудрин А.В., Громова О.А. Микроэлементы в иммунологии и онкологии. М: ГЕОТАР-Медиа, 2007. 544с.

СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ОСНОВЕ ПИПЕРИДИНИЕВЫХ ПАВ

Р.А. Кушназарова, А.Б. Миргородская, С.С. Лукашенко, Л.Я. Захарова

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН

Проблема доставки гидрофобных веществ в живые объекты занимает центральное место в современной фарминдустрии. Супрамолекулярные системы на основе амфифильных молекул, в частности катионные ПАВ, находят наибольшее применение в качестве эффективных наноконтейнеров для доставки биологически активных веществ. Они обеспечивают лучшую растворимость препаратов в водных системах, тем самым увеличивая их биодоступность, и улучшают транспорт целевого вещества в живой организм.

В настоящей работе были исследованы индивидуальные и смешанные системы на основе катионных ПАВ, содержащих пиперидиниевый фрагмент в головной группе и неионного ПАВ – Твин 80. Для бинарных растворов в условиях варьирования соотношения компонентов был получен ряд агрегационных характеристик: определены значения ККМ и размер образующихся агрегатов. Было испытано солубилизационное действие индивидуальных и смешанных мицеллярных растворов по отношению к гидрофобному биологически активному соединению – кверцетину. Показано, что солубилизационная емкость гексадецилпиперидиниевых ПАВ по отношению к кверцетину существенно выше, чем у Твин 80, что отражает положительную роль электростатических взаимодействий при связывании этого солубилизата мицеллами ПАВ. Смесевые композиции характеризуются промежуточными значениями этого параметра.

Переход от водных мицеллярных растворов к микроэмульсиям как правило приводит к повышению солубилизационного эффекта. Для увеличения растворимости ряда противовоспалительных лекарственных веществ были использованы биосовместимые микроэмульсии на основе Твин 80 и олеиновой кислоты с добавлением пиперидиниевых ПАВ, характеризующиеся высокой вязкостью, удобные для наружного применения на воспаленных поверхностях. Полученные микроэмульсии охарактеризованы комплексом физико-химических методов, установлена их высокая стабильность во времени. Исследование сформированных композиций *in vivo* показало, что гелеобразная микроэмульсия, содержащая индометацин, проявила более высокую активность по сравнению с мицеллярными системами. Полученные данные открывают новые перспективы применения этих систем для нужд медицины и фармакологии.

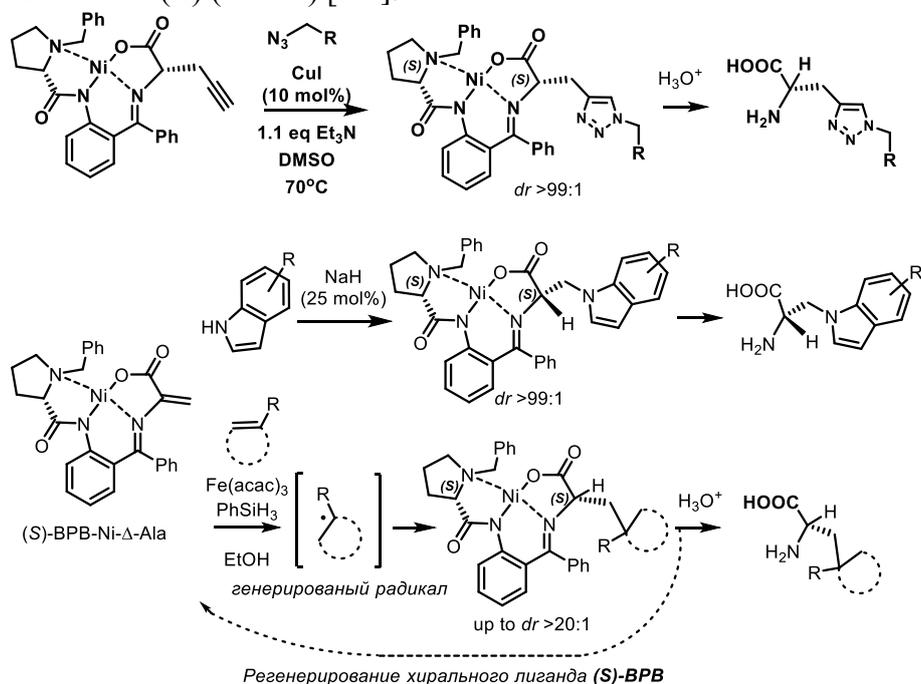
Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и Правительства Республики Татарстан в рамках научного проекта № 18-43-160015.

НОВЫЕ МЕТОДЫ АСИММЕТРИЧЕСКОГО СИНТЕЗА ПРАКТИЧЕСКИ ВАЖНЫХ НЕПРИРОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ

В.А. Ларионов,^{1,2} Н.В. Столетова,¹ Т.Ф. Савельева,¹ О.В. Адонц,³ З.Т. Гугкаева,¹ В.И. Малеев,¹ Ю.Н. Белоконов¹

¹Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской Академии Наук (ИНЭОС РАН), Москва, Россия; ²Российский университет дружбы народов (RUDN University), Москва, Россия; ³Институт фармации Ереванского государственного университета, Ереван, Армения

Хиральные α-аминокислоты (АА) представляют собой важный класс соединений, который широко представлен в природе во многих биологических системах, алкалоидах, антибиотиках и белках. Кроме того, энантиомерно чистые неприродные и ε-формы белковых α-АА пользуются большим спросом при разработке новых методов модификации антибиотиков и белков [1]. Однако разработка безопасных и простых методов их получения все еще ограничена, недостаточно изучена и с точки зрения синтетической химии, сложная задача. Мы здесь сообщаем о разработке новых методов синтеза неприродных α-аминокислот с помощью хиральных комплексов Ni(II) (Схема) [2-4].



Были разработаны асимметрические методы: а) синтеза триазолсодержащих аминокислот; [2] б) синтеза 1*H*-индол аланинов путем селективной *N*-функционализации различных индолов; [3] в) синтеза неприродных α-АА с γ-третичным и четвертичным углеродными центрами. [4] Целевые энантиомерно чистые (*S*)- или ε-β-триазолилаланины, производные (*S*)-1*H*-индол-аланина, лейцина и фосфинотрицина были выделены путем кислотного разложения полученных комплексов Ni(II). При этом хиральный вспомогательный лиганд (*S*)-BPB повторно регенерировался и использовался для синтеза исходных никелевых комплексов.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ (№ 18-33-20003 мол_а_вед).

Литература

- [1] A.B. Hughes, *Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry, Analysis and Function of Amino Acids and Peptides*, Wiley, Hoboken, 2013.
- [2] V.A. Larionov, N.V. Adonts, Z.T. Gugkaeva, A.F. Smol'yakov, A.S. Saghyan, M.S. Miftakhov, S.A. Kuznetsova, V.I. Maleev, Y.N. Belokon, *ChemistrySelect* **2018**, 3, 3107.
- [3] V.A. Larionov, T.F. Savel'yeva, M.G. Medvedev, N.V. Stoletova, A.F. Smol'yakov, Z.T. Gugkaeva, T. Cruchter, V.I. Maleev, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 3699.
- [4] V.A. Larionov, N.V. Stoletova, V.I. Kovalev, A.F. Smol'yakov, T.F. Savel'yeva, V.I. Maleev, *Org. Chem. Front.* **2019**, 6, 1094.

РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА МОРСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Е.В. Лейченко¹, О.В. Синцова¹, И.Н. Гладких¹, И.А. Дьяченко², С.А. Козлов³

¹ФГБУН Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН

²ФГБУН Филиал Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН

³ФГБУН Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН

Канал TRPV1 (transient receptor potential vanilloid type 1) является одним из важнейших интеграторов болевых и воспалительных стимулов и рассматривается как терапевтическая мишень в лечении болевых состояний разной этиологии. В организме млекопитающих он отвечает, прежде всего, за терморегуляцию и передачу болевых сигналов от периферии в мозг, и, как молекулярный сенсор, он распознает опасное нагревание выше 43 °С, закисление внеклеточной среды и многочисленные агонисты различной природы.

Традиционные анальгетические средства по основному механизму своего действия либо подавляют воспалительные процессы, либо тормозят функционирование болевой (ноцицептивной) системы. Антагонисты TRPV1, блокируя важный рецептор и интегратор болевых стимулов на чувствительных нейронах, вызывают длительную анальгезию, поэтому их следует рассматривать как реальную альтернативу традиционным анальгезирующим средствам.

Ранее нами было установлено, что рекомбинантный аналог HCRG21, ген которого был найден среди транскриптов, кодирующих пептиды Кунитц-типа морской анемоны *Heteractis crispa*, является блокатором канала TRPV1. Он ингибирует на 95% индуцированные капсаицином токи, проходящие через TRPV1, экспрессированный в ооцитах лягушки (IC₅₀ 6,9 мкМ). Этот пептид обладает высокой структурной гомологией (до 95% идентичности) с выделенными из той же морской анемоны модуляторами TRPV1 – пептидами APHC1–APHC3, которые проявляют анальгетический эффект в различных моделях стимуляции боли у лабораторных животных.

Действие HCRG21 было изучено в пяти различных тестах на диком типе мышей. HCRG21 показывает более длительное анальгетическое действие (не менее 13 ч) при сравнении с близким аналогом APHC1 (менее 3 ч) при внутримышечном способе введения в дозе 0,1 мг/кг; обладает более длительным латентным периодом первой реакции на боль, вызванную капсаицином, меньшим временем и количеством актов облизывания инъектируемой лапы. Пептид проявляет достоверный анальгетический эффект при внутримышечном введении в формалиновом тесте в дозе 0,1-1,0 мг/кг, превосходящий эффект ибупрофена, широко известного анальгетического и противовоспалительного препарата. Достоверный анальгетический эффект пептида при внутримышечном введении наблюдается также в тестах тепловой гиперчувствительности, вызванной интраплантарным введением полного адьюванта Фрейнда и механической гиперчувствительности в условиях острого локального воспаления, индуцируемого интраплантарным введением каррагинана, в дозах 0,1 и 1,0 мг/кг соответственно. HCRG21 в дозе 0,1 мг/кг вызывает постепенное снижение температуры тела (до 1,5 °С), оказывая длительный гипотермический эффект, который наблюдается даже спустя 360 мин после введения. Все вышеперечисленное позволяет использовать HCRG21 индивидуально или как активный компонент ГЛФ обезболивающего средства для нужд ветеринарии и медицины. Пептид или композиции, содержащие его в качестве активной формы, могут вводиться парентерально или интраназально, так как в обоих случаях он не теряет своей активности.

Работа поддержана грантом РФФИ № 19-74-20088.

ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА, СОЗДАННОГО НА ОСНОВЕ ЛАПЧАТКИ БЕЛОЙ ЭКСТРАКТА СУХОГО

С.В. Лемяева, А.Н. Бабенко, М.В. Боровкова, О.С. Кузина

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений»

Лечение и профилактика заболеваний щитовидной железы являются важными медико-социальными проблемами здравоохранения. В последние годы интерес к проблеме патологии щитовидной железы возрос из-за увеличения ее распространения среди населения всех возрастов, поэтому поиск новых эффективных и безопасных лекарственных средств для лечения указанных заболеваний является актуальным.

В ВИЛАРе на основе лекарственного растительного сырья «Биоколлекции ФГБНУ ВИЛАР» получен сухой экстракт из корней и корневищ лапчатки белой (*Potentilla alba* L.), основными биологически активными веществами которого являются фенольные соединения. Изучаемый экстракт оказывает нормализующее действие на функциональную активность щитовидной железы и проявляет иммуностимулирующее действие.

Задачей исследования являлось проведение доклинического токсикологического исследования лапчатки белой экстракта сухого с целью создания нового тиреотропного лекарственного средства. Доклиническое изучение общетоксического действия лапчатки белой экстракта сухого проведено на мышах линии *BALB/c* и крысах *Wistar* (самцы, самки) в условиях острого и хронического экспериментов в соответствии с «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств». При однократном внутрибрюшинном введении мышам и крысам лапчатки белой экстракт сухой является умеренно токсичным веществом, а при введении в желудок – малотоксичным веществом по классификации токсичности химических веществ в соответствии с ГОСТом 12.1.007-76. Показатели ЛД₅₀ установлены на уровне 160-260 мг/кг (внутрибрюшинное введение) и 7600-12000 мг/кг (введение в желудок).

90-дневное введение лапчатки белой экстракта сухого в желудок крысам-самцам и самкам (хроническая токсичность) в дозах 25, 125 и 375 мг/кг (соответственно 2,5- 12,5- и 37,5-кратные суточные терапевтические) вызывало у крыс-самцов, получавших экстракт в дозе 375 мг/кг, начиная с 3-й недели эксперимента, статистически достоверное снижение массы тела по сравнению с контролем. Длительное введение лапчатки белой экстракта сухого в желудок крысам-самцам и самкам не влияло на показатели периферической крови, функциональное состояние сердечно-сосудистой, центральной нервной и выделительной системы экспериментальных животных, но вызывало умеренное нарушение функционального состояния печени по биохимическим показателям сыворотки крови (увеличение содержания общего белка, активности щелочной фосфатазы). Установлено дозозависимое гипохолестеринемическое действие исследуемого экстракта в испытанных дозах.

Патогистологические исследования внутренних органов крыс-самцов и самок, получавших лапчатки белой экстракт сухой в дозах 25, 125 и 375 мг/кг в условиях хронического эксперимента выявили дозозависимую нарастающую гипофункцию щитовидной железы, выражающуюся наличием более крупных фолликулов с уплощенными тироцитами, а при воздействии максимально испытанных доз экстракта – 125 и 375 мг/кг, в паренхиме передней доли гипофиза – снижение кровенаполнения сосудов и уменьшение числа и размеров базофилов. Исследуемый экстракт в дозах 125 мг/кг и 375 мг/кг, оказывал умеренное токсическое действие на печень и почки, дозозависимо снижал индекс сперматогенеза.

На основе исследуемого экстракта созданы лекарственные формы: капсулы 0,05 г и таблетки 0,150 г для приема внутрь. Результаты проведенных исследований позволили рекомендовать новое тиреотропное лекарственное средство для проведения клинических исследований у пациентов с заболеваниями щитовидной железы.

НЕЙРОСЕТЕВАЯ МОДЕЛЬ АНТИГЛИКИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ N-ГИДРОКСИБЕНЗОИЛ ПРОИЗВОДНЫХ ТИМИНА И УРАЦИЛА

Р.А. Литвинов, С.В. Лисина, А.К. Брель, П.М. Васильев, О.Ю. Захарьяцева

ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России
e-mail: litvinov.volggmu@mail.ru

Методы искусственного интеллекта предоставляют возможности для направленного конструирования лекарственных молекул, с применением элементов структуры [1], свойств атомов [2], квантово-химических параметров в качестве дескрипторов [3]. Производные N-(гидрокси-, метокси-, ацетоксибензоил)замещенных производных тимина и урацила ранее описаны как антигликирующие агенты с умеренной активностью [4, 5].

Цель работы – установление вклада числа, характера, положения заместителей и параметров молекулярных орбиталей производных тимина и урацила, замещенных в положении N¹ или N¹,N³-гидрокси-, метокси- или ацетоксибензоильными фрагментами в антигликирующую активность с целью ее усиления.

Квантово-химические расчеты проведены методом *ab initio* (HyperChem8). Антигликирующая активность соединений установлена при гликировании бычьего сывороточного альбумина (1 мг/мл) глюкозой (0.5 М) в фосфатном буферном растворе (0.05 М, рН 7.4) и подробно рассмотрена в [4, 5]. Дескрипторы структур: (i) число N-R-бензоильных заместителей, (ii) характер и (iii) положение -R в бензоильном радикале, (iv) тип азотистого основания. Квантово-химические дескрипторы: (i) общая энергия молекулы, энергии граничных молекулярных орбиталей (ii) НОМО, (iii) LUMO и (iv) их разница. Активность кластеризована методом к-средних (Statistica 12). Ансамбль нейросетевых моделей построен обучением 50000 сетей с отбором 5 наилучших (Statistica 12). Характеристики отобранных нейросетей (архитектура/ точность при обучении/ точность при тестировании/ точность валидации/ алгоритм/ функция ошибки/ функция скрытого слоя/ функция выходного слоя): сеть 1 (MLP 14-9-3/ 100.0/ 100.0/ 100.0/ BFGS 11/ SOS/ Logistic/ Identity); сеть 2 (MLP 14-6-3/ 100.0/ 100.0/ 100.0/ BFGS 14/ Entropy/ Tanh/ Softmax); сеть 3 (MLP 14-15-3/ 100.0/ 100.0/ 100.0/ BFGS 10/ Entropy/ Exponential/ Softmax); сеть 4 (MLP 14-11-3/ 100.0/ 100.0/ 100.0/ BFGS 10/ Entropy/ Tanh/ Softmax); сеть 5 (MLP 14-13-3/ 100.0/ 100.0/ 100.0/ BFGS 10/ Entropy/ Logistic/ Softmax). Анализ чувствительности показал более высокую чувствительность структурных дескрипторов в сравнении с квантово-химическими. Наибольший вклад вносит дескриптор числа заместителей. Среди квантово-химических дескрипторов наибольшая чувствительность отмечена для общей энергии молекулы и энергии LUMO.

Построение нейросетевой квантово-химической QSAR-модели выполнено при финансовой поддержке гранта Президента РФ для молодых ученых - кандидатов наук, МК-1887.2020.7. Синтез соединений произведен при поддержке гранта РФФИ 15-43-02445.

Литература

- 1 – Zhavoronkov A., Aladinskiy V., et al. Potential COVID-19 3C-like protease inhibitors designed using generative deep learning approaches. ChemRxiv. (2020). DOI: 10.13140/RG.2.2.29899.54569.
- 2 – Stokes J.M., Yang K., Swanson K. et al. A Deep Learning Approach to Antibiotic Discovery. Cell, 180(4), 688-702 (2020).
- 3 – Savateev K.V., Fedotov V.V., Butorin I. et al. Nitrothiadiazolo[3,2-a]pyrimidines as promising antiglycating agents. European Journal of Medicinal Chemistry, 185. 111808 (2020).
- 4 – Brel', A.K., Spasov, A.A., Lisina, S.V. et al. Uracil Hydroxybenzamides as Potential Antidiabetic Prodrugs. Pharm Chem J 53, 511–515 (2019).
- 5 – Spasov, A.A., Brel, A.K. et al. Evaluation of N-Hydroxy-, N-Metoxy-, and N-Acetoxybenzoyl-Substituted Derivatives of Thymine and Uracil as New Substances for Prevention and Treatment of Long-Term Complications of Diabetes Mellitus. Russ J Bioorg Chem 44, 769–777 (2018).

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ 3D-МЕТАЛЛОВ С АНИОНАМИ ПИРОСЛИЗЕВОЙ КИСЛОТЫ

И.А. Луценко,¹ Д.С. Ямбулатов,¹ М.А. Кискин,¹ Ю.В. Нелюбина,² П.В. Примаков,² О.Б. Беккер,³ К.Б. Майоров,⁴ И.Л. Еременко¹

¹Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, г. Москва; ²Институт элементарной органической химии им. А. Н. Несмеянова РАН, г. Москва; ³Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, г. Москва; ⁴Институт туберкулеза (ЦНИИТ) РАН, г. Москва
e-mail: irinalu05@rambler.ru

Создание препаратов для химиотерапии туберкулеза является одной из фундаментальных проблем медицины. Особенностью современного туберкулеза является увеличение числа не поддающихся лечению его разновидностей за счет нарастания поли- и мультирезистентности, а также распространение популяции бактерий в дормантном (спящем) состоянии, что создает глобальную проблему для терапии этого заболевания. Одним из факторов, от которых зависит выживаемость и реактивация дормантных микобактерий (МБТ), является состояние их редокс-гомеостаза, зависящее от внутриклеточной концентрации ионов 3d-металлов Mn-Zn. Это означает, что конструируемые координационные соединения на основе эссенциальных металлов представляют интерес как объекты изучения активности против мультирезистентных, чувствительных штаммов МБТ, а также дормантных и латентных форм. Цель данного исследования заключалась в разработке способов химической сборки ряда новых координационных соединений с биогенными металлами, анионами пирогликолевой кислоты (Hfur) и N-донорными лигандами, системное изучение комплексов в зависимости от архитектуры молекул, природы ионов комплексообразователя и органических лигандов, определение биологической активности *in vitro* в отношении непатогенного штамма *Mycobacterium Smegmatis* и вирулентного *M. Tuberculosis* H37Rv (палочка Коха).

Был получен ряд комплексов моно- $[M(\text{Fur})_2\text{L}(\text{H}_2\text{O})_x]$ и биядерного $[M_2(\text{Fur})_4\text{L}_2]$ строения с эссенциальными металлами ($M = \text{Mn}^{2+}, \text{Co}^{2+}, \text{Ni}^{2+}, \text{Cu}^{2+}, \text{Zn}^{2+}$) и N-донорными лигандами ($L =$ пиридин, 2,2'-дипиридил, 1,10-фенантролин, 4-фенилпиридин, 3-аминопиридин).

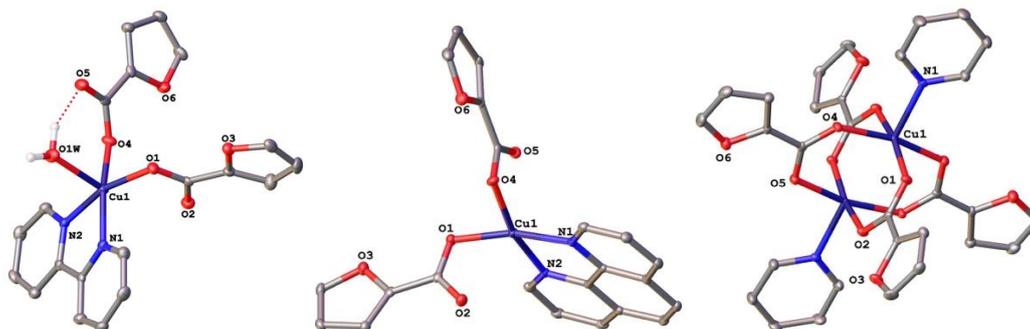


Рис. 1. Молекулярное строение моно- и биядерных комплексов меди(II)

Анализ структурных данных и результатов исследований биологической активности позволил выявить определенные закономерности. Показано, что природа комплексообразователя определяет биологическую активность полученных соединений: в ряду моноядерных комплексов наибольшей биологической активностью обладают соединения меди и цинка. Наблюдается зависимость от природы N-донорного лиганда: моноядерные комплексы Cu^{2+} , Zn^{2+} и Co^{2+} с 1,10-фенантролином проявляют биологическую активность *in vitro* против *Mycobacterium Smegmatis* и вирулентного *M. Tuberculosis* H37Rv, превосходящую в несколько раз активность изониазида и рифампицина (препараты первого ряда лечения туберкулеза).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (20-13-00061).

ФАРМАКОФОРНЫЕ СИГНАТУРЫ: УНИВЕРСАЛЬНЫЙ МЕТОД ДИЗАЙНА ЛЕКАРСТВ

***Т.И. Маджидов¹, А. Кутлушина², Д.И. Баширова¹, А. Рахимбекова¹, Е. Мокшина²,
П.Г. Полищук²***

¹ НИЛ Хемоинформатика и молекулярное моделирование, Химический институт им. А.М. Бутлерова, Казанский федеральный университет, Россия

² Институт молекулярной и трансляционной медицины, Университет Палацкого в Оломоуце, Чехия

Фармакофорное моделирование является широко распространенной техникой дизайна лекарственных препаратов. Основной концепцией данного типа является понятия фармакофора – ансамбля стерических и электронных особенностей молекулы, ответственных за распознавание молекул биологической мишенью.

Нами был разработан универсальный подход к фармакофорному моделированию, основанный на использовании фармакофорных сигнатур. Последняя представляет собой хеш-ключ, который присваивается семейству схожих фармакофоров на основе типов фармакофорных признаков, расстояний между ними и относительному расположению фармакофорных элементов в пространстве [1]. Предложенный подход может использоваться для дизайна лекарств на основе сведений об активных и неактивных молекул (ligand-based drug design) [1], на основе информации о структуре комплекса лиганда с биомишенью (structure-based drug design) [2], а также для генерации дескрипторов – набора фармакофоров с определенным числом элементов, соответствующих данной молекуле.

При фармакофорном моделировании с использованием информации об активных и неактивных соединениях производится поиск фармакофорных сигнатур, которые присутствуют в активных и не присутствуют в неактивных молекулах. Показано [1], что данный подход способен выявлять фармакофоры, которые соответствуют истинным фармакофорам связывания белок-лиганд, а также обладает преимуществом перед использованием виртуального скрининга по фармакофорному сходству. Кроме того, был предложен новый, более точный вероятностный подход к виртуальному скринингу с использованием множества фармакофоров [3].

Разработанный метод дизайна на основе структуры биомишени предполагал сценарий использования, при котором сведений об активных и неактивных молекулах не имеется, но известно один или несколько комплексов молекул с биомишенью. В этом случае множество фармакофорных сигнатур извлекалось из молекулярно-динамической траектории комплексов на основе определения взаимодействий между биомишенью и лигандом. Был предложен подход покрытия конформеров для ранжирования молекул по их способности к связыванию с биомишенью на основе полученного набора сигнатур, который показал преимущество по сравнению с ранее известными подходами.

Исследование поддержано Министерством образования молодежи и спорта Чешской Республики в рамках гранта INTER-EXCELLENCE RF18013, а также Министерством науки и высшего образования Российской Федерации, соглашение 14.587.21.0049 (уникальный идентификатор проекта RFMEFI58718X0049).

Литература

- [1] A. Kutlushina et al. Ligand-Based Pharmacophore Modeling Using Novel 3D Pharmacophore Signatures, *Molecules*, **2018**, 23, 3094.
- [2] P. Polishchuk et al. Virtual Screening Using Pharmacophore Models Retrieved from Molecular Dynamic Simulations, *Int. J. Mol. Sci.*, **2019**, 20, 5834.
- [3] T. Madzhidov, et al. Probabilistic Approach for Virtual Screening Based on Multiple Pharmacophores, *Molecules*, **2020**, 25, 385.

ПИРРОЛИДОНКАРБОКСИЛАТЫ КАК ЭФФЕКТИВНЫЕ ПРЕКУРСОРЫ В СИНТЕЗЕ НОВЫХ СТРУКТУРНЫХ АНАЛОГОВ РАЦЕТАМОВ

С.В. Макаренко¹, О.С. Васильева¹, Е.С. Остроглядов¹, И.Н. Тюренков²

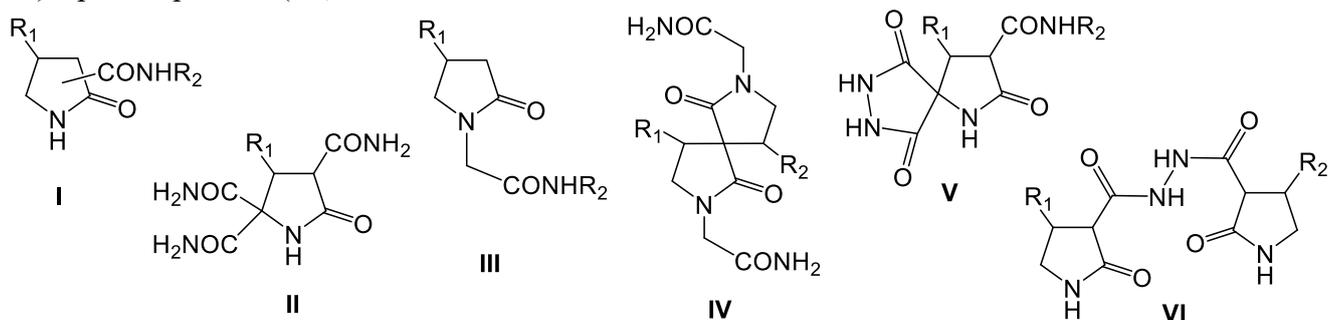
¹Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена

²Волгоградский государственный медицинский университет

Среди производных 2-пирролидона выявлено значительное число веществ с ценными фармакологическими свойствами: психотропными, ноотропными и др. Например, лактамный цикл является ключевой фармакофорной группой в структуре широко используемых в медицинской практике ноотропных препаратов – рацетамов. Их молекулы, как правило, наряду с пирролидоновым циклом содержат ацетамидную группу – фрагмент заместителя при атоме азота лактамного цикла. Несомненный интерес представляет синтез новых потенциально биологически активных веществ, близких по структуре к этим производным 2-пирролидона, содержащих в составе молекул амидный или карбогидразидный фрагменты при атомах азота и С(3),(5) лактама. Удобным способом получения подобных веществ могут быть реакции аммонолиза и гидраинолиза соответствующих эфиров 2-пирролидонкарбоновых кислот.

Нами исследованы реакции эфиров (3*R**,4*S**)-4-гет(арил)-2-пирролидон-3-, (4*R**,5*R**)-5-карбоновых, (3*R**,4*S**)-3,5,5-трикарбоновых, -1-уксусных кислот и 3,3'-спироби[2-пирролидон-1-ил]ацетатов с такими *N*-нуклеофилами как аммиак, гидразин и фенилгидразин. Установлено, что эфиры с аммиаком в водном или спиртовом растворе легко образуют соответствующие 4-арил(гетарил)замещённые 2-пирролидон-3(5)-карбокс- (I), -3,5,5-трикарбоксамиды (II), 2-пирролидон-1-илацетамиды (III) и 3,3'-спироби[2-пирролидон-1-илацетамиды] (IV).

Реакции эфиров (3*R**,4*S**)-4-гет(арил)-2-пирролидон-3-, (4*R**,5*R**)-5-карбоновых, (3*R**,4*S**)-3,5,5-трикарбоновых и -1-уксусных кислот с гидразингидратом и фенилгидразином в одностипных условиях привели к синтезу соответствующих гидразидов (I, III), а триметил-(3*R**,4*S**)-3,5,5-трикарбоксилатов – к 4-гет(арил)-5-спиро[пиразолидин-3,5-дион-4-ил]-2-пирролидон-3-карбогидразидам (V). Отметим, что синтезированные (3*R**,4*S**)-4-гет(арил)-2-пирролидон-3-карбогидразиды как оригинальные *N*-нуклеофилы легко реагируют с 2-пирролидон-3-карбоксилатами. Получены соответствующие бис(2-пирролидон-3-ил)карбогидразиды (VI).



Строение синтезированных соединений (I-VI) охарактеризовано методами ИК, ЯМР ¹H, ¹³C спектроскопии, в том числе HMQC, HMBC и NOESY экспериментами. Отдельные представители соединений (I-VI) изучены методом РСА. Установлено, что в растворе ДМСО-*d*₆ 4-гет(арил)-2-пирролидон-3(5)-карбогидразиды (I) и 2-[4-гет(арил)-2-пирролидон-1-ил]ацетогидразиды (III) существуют в виде *Z'*-конформеров [относительно связи (O)C-NH], а 2-[4-гет(арил)-2-пирролидон-1-ил]фенилацетогидразиды (III) – в виде смеси *Z'*- и *E'*-конформеров.

Изучение биологической активности синтезированных соединений (I-VI) на животных позволило выявить среди них вещества, обладающие сердечно-сосудистым действием, антидепрессивной, анксиолитической и ноотропной активностью. Фармакологические свойства наиболее перспективных веществ защищены патентами.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 18-33-01017).

ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ВЫЯСНЕНИЕ ПОДХОДОВ К РАЗРАБОТКЕ ПРОИЗВОДНЫХ ГИАЛУРОНИДАЗЫ ДЛЯ ЗАЩИТЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СОСУДОВ

А.В. Максименко, Р.Ш. Бибилашвили

*Институт экспериментальной кардиологии, ФГБУ «Национальный Медицинский
Исследовательский Центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, 121 552 Москва, Россия*

Успешное клиническое применение ферментных препаратов поддерживает и подчеркивает актуальность их дальнейших разработок. Для регуляции сосудистой проходимости, как показано *in vivo*, эффективно применение гликозидаз. Регулятором состояния эндотелиального гликокаликса выступает, в частности, фермент гиалуронидаза. Получению её производных медицинского назначения уделяются исследовательское внимание и усилия междисциплинарных научных коллективов.

Экспериментально было продемонстрировано, что ковалентное присоединение к гиалуронидазе полимерных (хондроитинсульфат, гиалуронан) гликозаминогликанов (ГАГ) стабилизирует структуру биокатализатора, а связывание с сополимерными ГАГ (гепарин, дерматансульфат) в заметной мере инактивируют фермент. Отмеченные эффекты ассоциируются со структурными различиями ГАГ, связанными с С-5 эпимеризацией остатков глюкуроновой и идуроновой кислот, разным влиянием $\alpha[1 - 4]$ и $\alpha[1 - 3]$ в сравнении с действием $\beta[1 - 4]$ и $\beta[1 - 3]$ гликозидных связей. Гликозилирование гиалуронидазы ди- и моносахаридами выявило влияние на ферментативную активность С-4 эпимеров галактозы, в сравнении с глюкозой, эффекты гликирования биокатализатора смесью дисахаридов (лактозы, целлобиозы, мальтозы), значимость для функционирования фермента наличия многообразного и многоконтактного его микроокружения. Определение таких факторов регуляции активности фермента обоснованно востребовало применения новых исследовательских подходов контролирования конформационных изменений молекулы биокатализатора.

Вычислительными методами (молекулярный докинг и молекулярная динамика) было показано стабилизирующее влияние на термоинактивацию гиалуронидазы лигандов хондроитина, благодаря чему температура денатурации фермента повышалась на 10 – 15 градусов. Конкурентное воздействие на структуру биокатализатора тримеров хондроитинсульфата и тетрамеров гепарина регулировало ингибирование гиалуронидазы. Обоснованию рекомендаций по практической регуляции активности фермента методами его экспериментального химического модифицирования служит определенная в этом изучении последовательность предпочтительного связывания ГАГ лигандов. Модификация может практически полностью предохранить биокатализатор от ингибирования. Поиску наилучших ГАГ регуляторов активности гиалуронидазы продуктивно способствует планомерное проведение теоретического изучения взаимодействий, лимитирующих активность фермента, с компонентами микроокружения биокатализатора и их последующей экспериментальной верификацией.

Настоящее изучение выполнено при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации и РФФИ (грант 18-015-00056).

ОКИСЛЕНИЕ АЗОТИСТЫХ ОСНОВАНИЙ ОЗОНОМ В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ

А.А. Максютова, Э.Р. Хайнасова

Башкирский государственный университет

Азотистые основания (АО) – важные компоненты нуклеиновых кислот. Им принадлежит огромная роль в обмене веществ, передаче наследственной информации и энергии внутри клеток. В РНК и ДНК представлены пять азотистых оснований, три из которых (урацил, тимин и цитозин) являются производными пиримидина, а два (аденин и гуанин) – производными пурина. Известно, что перечисленные АО подвергаются окислительной деградации гораздо сильнее, чем сахарный остов нуклеиновых кислот. Следовательно, для поиска путей предотвращения окислительных деструкций оснований РНК и ДНК необходимо изучение их механизмов. В настоящее время имеется достаточно большое количество работ, посвященных исследованию механизмов окисления азотистых оснований под действием различных окислителей: молекулярного кислорода, пероксида водорода, различных радикалов и др. (см., например, работу [1] и цитируемую там литературу). Однако, среди используемых окислителей крайне мало исследован такой окислитель как озон, который в последние годы обширно применяется в косметологии и медицине. В связи с изложенным, актуальным становится изучение озонированного окисления азотистых оснований, чему и посвящена настоящая работа.

В качестве объектов исследования выбраны четыре АО: урацил, тимин, цитозин и аденин. Вначале, по известному закону Бугера-Ламберта-Бера определены коэффициенты экстинкции всех перечисленных оснований в водных растворах, которые затем нашли применение для расчета остаточных концентраций АО.

Кинетику окисления азотистых оснований изучали методом УФ-спектроскопии на приборе UV-2600 фирмы «Shimadzu». Исследования проводили в водных растворах при равенстве начальных концентраций реагентов ($[АО]_0 = [O_3]_0 = C_0$). Установлено, что в данных условиях кинетические кривые расходования исходных веществ хорошо линейризуются в координатах уравнения реакции второго порядка:

$$1/C = 1/C_0 + k t,$$

где k – константы скорости реакций азотистых оснований с озоном. Проведение опытов на барботажной установке показало, что расходование 1 моля АО связано с поглощением 1 моля O_3 . На основании приведенных результатов можно утверждать, что исследуемые реакции подчиняются следующему кинетическому закону:

$$V = -dC/dt = k [АО] [O_3].$$

На завершающем этапе изучены температурные зависимости констант скорости второго порядка. Исследования реакций $АО + O_3$ проведены в интервале температур от 285 до 309 К. Анализ полученных результатов показал, что значения констант скорости второго порядка в изученном температурном интервале изменяются в пределах $7 \div 120$ л/(моль·с), что свидетельствует о довольно высокой реакционной способности озона по отношению к азотистым основаниям.

Установлено, что результаты изучения зависимостей $k = f(T)$ достаточно хорошо линейризуются в логарифмических координатах уравнения Аррениуса, что позволило определить активационные параметры (энергии активации и предэкспоненциальные множители) всех изученных реакций в водных растворах.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 19-73-20073).

Литература

1. Максютова А.А., Зимин Ю.С., Гимадиева А.Р., Мустафин А.Г. // Журнал физической химии. 2019. Т. 93, № 9. С. 1322-1327. DOI: 10.1134/S0044453719090139

ИНГИБИТОРЫ ПОЛИ-АДФ-РИБОЗО-ПОЛИМЕРАЗЫ-1 И ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С НУКЛЕОСОМАМИ

***Н.В. Малюченко¹, Д.К. Нилов², Д.О. Кошкина¹, А.А. Лыс¹, В.М. Студитский^{1,3},
А.В. Феофанов^{1,4}***

¹ Биологический факультет МГУ имени М.В.Ломоносова; 119234

² Научно-исследовательский институт физико-химической биологии имени А.Н.Белозерского,
МГУ имени М.В. Ломоносова, 119992

³ Онкологический центр Фокс Чейз; США, Филадельфия, 19111

⁴ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН;
117997

E-mail: mal_nat@mail.ru

Поли(АДФ-рибоза)-полимераза-1 (PARP-1) является распространенным ядерным белком, который вовлечен в разнообразные клеточные процессы: репарацию, транскрипцию, репликацию, регуляцию клеточного цикла и апоптоз. Широкий спектр активностей PARP-1 обусловлен как функцией поли-АДФ-рибозилирования, так и способностью фермента взаимодействовать с различными формами ДНК в составе хроматина. Нарушение метаболизма PARP-1 сопряжено с развитием прогерии, опухолевых, сердечно-сосудистых, и нейродегенеративных заболеваний. Ингибиторы PARP-1 (PARPi) используются в клинике в качестве противоопухолевых лекарств, и исследуются применительно к терапии других метаболических заболеваний. Предполагается, что помимо ингибирования ферментной активности PARPi могут вызывать арест (траппинг) комплексов PARP-1 с ДНК в составе хроматина. «Арестованные» комплексы являются препятствием для нормального прохождения процессов репарации ДНК в хроматине, что приводит к сильному цитотоксическому эффекту. Для поиска и изучения PARPi нами предложено использовать нуклеосомные системы, моделирующие первый уровень структурной организации хроматина.

Применяя флуоресцентные мононуклеосомы в комбинации с методами FRET-микроскопии одиночных частиц и гель-шифт анализа нами установлены структурные изменения, происходящие в нуклеосомах при взаимодействии с PARP-1 и проведен сравнительный анализ трех известных PARPi (олапариба, талазапариба и велипариба) по эффективности траппинга комплексов PARP-1 с нуклеосомами. В докладе представлены результаты исследования 7-метилгуанина (7МГ) и госсипола, которые являются потенциальными PARPi. Показано, что 7-МГ способен к траппингу PARP-1 на нуклеосомах, но в меньшей степени, чем олапариб, талазапариб и велипариб. Установлено, что госсипол при низких концентрациях не обладает траппинг-активностью, а при увеличении концентрации вызывает структурные изменения в нуклеосомах, приводящие к диссоциации гистонов и высвобождению свободной ДНК. В докладе обсуждаются преимущества и перспективы применения нуклеосомных систем для поиска новых PARPi и изучения механизмов их действия на уровне нуклеосом.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 17-54-33045).

АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ ПРОФИЛЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ БЕЛКОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В ЭНЕРГЕТИЧЕСКОМ МЕТАБОЛИЗМЕ ПРИ ОПУХОЛЕВОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ КЛЕТОК IN VITRO

Л.А. Браун, Э.Э. Варпетян, В.Е. Мариевский, Ф.В. Куликов, Д.А. Тюльганова, Д.С. Степанова, Н.Л. Шимановский

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Цель: Исследовать изменения профиля экспрессии генов белков, участвующих в энергетическом метаболизме при опухолевой трансформации клеток in vitro.

Введение: В последнее время разрабатываются новые методы медикаментозного лечения доброкачественных опухолей, которым ранее уделялось мало внимания. Однако доброкачественные опухоли также представляют серьезную опасность для жизни человека. К таким опухолям относится, например, нейрофиброматоз, который проявляется многочисленными опухолями в нервной системе. Одним из новых направлений в поиске таргетной терапии доброкачественных опухолей является изучение их метаболизма. На данный момент мало известно о метаболизме доброкачественных опухолей. Изучение различий в метаболизме доброкачественных и злокачественных опухолей, а также нормальных клеток, позволит разработать таргетную терапию для лечения доброкачественных опухолей путем воздействия на ферменты, ответственные за измененный метаболизм.

Материалы и методы: Пассирование и культивирование клеточных культур, обработка клеточных культур исследуемыми биологическими активными соединениями и оценка выживаемости клеток с помощью МТТ-теста и спектрофотометрической детекции, ПЦР с обратной транскрипцией, статистическая обработка полученных данных.

Результаты и выводы: В ходе исследования были отобраны гены, экспрессия которых предположительно повышается в опухолевых клетках, а именно гены, кодирующие компоненты липогенеза, гликолиза и глютаминолиза, а также гены, продукты которых являются компонентами сигнальных путей mTOR, Wnt/b – catenin, NF-κB. Показано, что во всех опухолевых линиях повышена по сравнению с контрольными линиями экспрессия генов сигнального каскада mTOR: RPTOR (в 7,84 - 3070410,25 раз), RICTOR (в 1,30 - 71,51 раз), TSC 1 (в 8,11 - 10297,45 раз), TSC 2 (в 3,09 - 903,89 раз), каскада Wnt/b-catenin: WNT1 (в 10,86 - 18179,18 раз), WNT2 (в 1,91 - 3615,55 раз), WNT5A (в 2,01 - 74761,09 раз), GSK3beta (в 61,39 - 1290948,48 раз); ядерного фактора κB: NFκPB (в 1,01 - 191900,64 раз); а также генов метаболических ферментов метаболических путей. Наибольшие различия с нормальной клеточной линией были найдены у клеточной линии Hep G2, также данная клеточная линия имеет наибольшую экспрессию по генам CPT2 (в 218,78 раз), NDUFB1 (в 308162,83 раз), FASN (в 8023,41 раз), ACACA1 (в 1098,01 раз), ACACA4 (в 2410,85 раз), ACOX1 (в 807,005 раз), ACOX3 (в 1296,13 раз), RPTOR (в 1675,06 раз), RICTOR (в 910,19 раз), 4EBP1 (в 3565,77 раз), AKT1.1 (в 149,08 раз), AKT1.2 (в 40342,14 раз), PDK1 (в 259,31 раз), PDK3 (в 52864,07 раз), TSC1 (в 393,44 раз), TSC2 (в 128,89 раз), GSK 3 beta (в 39,39 раз), WNT1 (в 437,52 раз), WNT4A (в 566,86 раз), WNT5 (в 8841,04 раз), NFκPB (в 1243,11 раз). Также было выявлено снижение экспрессии генов липогенных ферментов при воздействии ингибитора синтазы жирных кислот церуленина (в 1, 12 – 3601084, 56 раз). При этом экспрессия всех исследуемых генов в контрольных клеточных линиях, Асо-7 (в 1, 01 – 2375830 раз) и HSF (в 1, 59 - 511443630,8 раз), при воздействии церуленина увеличивалась. Выявлены статистически значимые различия между клеточными линиями, обработанными церуленином и теми же клеточными линиями, не обработанными церуленином. Наиболее чувствительной к ингибитору синтазы жирных кислот клеточной линией оказалась клеточная линия Hep G2. Наблюдалось снижение экспрессии всех исследуемых генов (в 1, 24 – 70728,67 раз).

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке гранта РФФИ № 19-015-00195-а.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ И ДИЕТИЧЕСКИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА МИКРОБИОТУ КИШЕЧНИКА В ПРОФИЛАКТИКЕ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

О.С. Медведев

Факультет фундаментальной медицины МГУ имени М.В.Ломоносова; Институт экспериментальной кардиологии Национального медицинского исследовательского центра кардиологии МЗ РФ

Симбиоз микроорганизмов (микробиоты) и организма человека имеет огромное значение в поддержании здоровья, иммунитета, сохранении барьерной функции кишечника, обеспечении организма человека многочисленными метаболитами и витаминами, синтезируемыми микробиотой, прежде всего толстого кишечника. В толстом кишечнике здорового человека содержится от 10^{10} до 10^{12} микробных клеток/мл. В настоящее время стало очевидным, что метаболические возможности микробиоты значительно превосходят возможности человека. Это заключение базируется на том, что каталог генов микробиоты превышает 10 миллионов, тогда как у человека всего около 30 тысяч генов. Это было выяснено при анализе более 1200 образцов микробиоты из фекальных масс жителей Европы, США и Китая (*Nat Biotechnol.* 2014;32(8):834-841.)

Начиная с 2000 годов широкое внедрение метагеномных исследований с использованием метода 16SrRNA позволили увеличить наши знания о многообразии микроорганизмов микробиоты кишечника. Сейчас общепризнано, что около 80% всех бактерий, обнаруживаемых с помощью молекулярных методов некультивируемы (*Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2012;2:136), и следовательно, их метаболическая активность остается малоизученной. Связи с этим, актуальными являются изучение метаболитов микробиоты, к которым относятся газы – водород, метан, сероводород. Содержание последних в крови можно косвенно оценивать по концентрации в выдыхаемом воздухе, что часто определяют термином Breath Print. Особый интерес представляет изучение динамики выделения молекулярного водорода, который, как было показано, является антиоксидантом (*Methods Enzymol.* 2015;555:289-317; *Molecules* 2019, 24(11),2076). В нашей лаборатории разработаны методы оценки метаболической активности микробиоты крыс по определению количества выделяемого водорода, который определяется с помощью электрохимических сенсоров. Показано, что путем изменения состава потребляемых жиров можно увеличить синтез водорода.

Общий объем генерируемого водорода микробами с гидрогеназной активностью в последующем утилизируется по трем путям: 1- от 20 до 60% всасывается в кровь и оказывает системное антиоксидантное действие; 2-потребляется метангенерирующими бактериями микробиоты для синтеза метана; 3-потребляется сероредуцирующими бактериями при синтезе сероводорода. В связи с этим очевидно, что недостаточно изучать только уровень водорода, генерируемого микробиотой. Важно знать концентрацию и других газообразных биомаркеров. В развитие этого направления были разработаны методы измерения водорода и метана у человека и лабораторных животных с использованием высокочувствительного газового хроматографа. Уже первые опыты показали, что при моделировании ряда сердечно-сосудистых заболеваний (легочной гипертензии) происходило повышение образования метана, что является неблагоприятным фактором при развитии патологии, т.к. уменьшает доступность водорода как антиоксиданта.

В планируемых исследованиях будут изучены возможности фармакологических воздействий, направленных на усиление образования водорода (ингибиторы глюкозидаз, сложные углеводы, и др.) и подавление активности метангенерирующих микроорганизмов (полиненасыщенные жирные кислоты, статины, антибиотики, возможно CoQ10). Полученные данные позволят разработать алгоритмы для персонализированных диетических рекомендаций и фармакологических воздействий с целью повышения антиоксидантной защиты организма и профилактики, прежде всего неинфекционных заболеваний.

Работа проведена при частичной финансовой поддержке РФФИ (проект № 15-29-01313).

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ЕЕ УМЕНЬШЕНИЕ ПРИ ДЕЙСТВИИ КОЭНЗИМА Q10 НА МОДЕЛИ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У КРЫС

Н.А. Медведева

*Биологический факультет Московского государственного университета
имени М.В. Ломоносова
e-mail: namedved@gmail.com*

Эндотелий сосудов представляет собой активный монослой клеток, выстилающий внутреннюю поверхность всей сосудистой системы. Благодаря особенностям своего строения, локализации и способности к синтезу он участвует в осуществлении многих функций: регуляции ангиогенеза, текучести крови, процессов воспаления, сосудистого тонуса и артериального давления. Все вещества, синтезируемые эндотелием по знаку своего действия на величину сосудистого тонуса делятся на сосудосуживающие и сосудорасширительные факторы. К ним относятся метаболиты арахидоновой кислоты, эндогенный пептид эндотелин, эндоканнабиноиды, выделяемый эндотелием гиперполяризующий фактор и эндотелий-зависимый расширительный фактор или оксид азота. Набор синтезируемых факторов зависит от состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) и определяет синтетический фенотип эндотелиальных клеток, благодаря которому и осуществляется участие эндотелия в аутокринной, паракринной и гуморальной регуляции сердечно-сосудистой системы. Одним из важных факторов, синтезируемых эндотелием, является оксид азота или NO. Показано, что синтез NO в значительной степени определяется изменением потока крови (потока-зависимая вазодилатация) и циркулирующими вазоактивными факторами. В норме синтез NO эндотелием приводит к уменьшению величины артериального давления на 20 мм рт.ст. В этом случае говорят о трофической функции оксида азота на величину сосудистого сопротивления и артериального давления. При различных патологических состояниях ССС наблюдается уменьшение синтеза оксида азота и это явление получило название эндотелиальной дисфункции (ЭД).

Одним из заболеваний ССС, патогенез которого связывают с ЭД является легочная гипертензия (ЛГ). ЛГ- это хроническое заболевание, характеризующееся увеличением артериального давления в малом круге кровообращения, возникающего в результате увеличения реактивности легочных сосудов к сосудосуживающим факторам, и их ремоделированием. Воспалительный процесс в эндотелиальных клетках, сопровождающий развитие ЛГ, увеличивает проницаемость эндотелиального слоя, снижает активность NO-синтазы и увеличивает чувствительность к вазоконстрикторам, что в конечном итоге ведёт к сужению просвета артериол и компенсаторной гипертрофии правого желудочка (ПЖ) с последующим нарушением его функции. Известно, что применение CoQ10 имеет терапевтическую эффективность при различных сердечно-сосудистых заболеваниях благодаря его антиоксидантным и противовоспалительным свойствам. В связи с этим в данном исследовании мы изучали влияние восстановленной формы CoQ10 (убихинол) на величину эндотелий-зависимого расширения у крыс с монокроталиновой формой ЛГ и экспрессию одного из маркёров воспаления микроРНК-34 в миокарде правого желудочка этих животных. Было показано, что введение убихинола способствовало увеличению эндотелий-зависимого расширения на ацетилхолин и уменьшению максимальной реакции на серотонин. Таким образом введение убихинола способствует восстановлению реактивности сосудов лёгких к вазоактивным факторам у крыс с ЛГ. Уменьшение экспрессии микроРНК-34 в группе, получавших убихинол, позволяет предположить, что восстановление реактивности лёгочных сосудов связано с уменьшением воспалительной реакции у этих животных.

Работа поддержана РФФИ (проект № 17-02-00465).

НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЙ ФАКТОР BDNF В КОРРЕКЦИИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

***Е.В. Митрошина, Р.С. Ярков, Т.А. Мищенко, В.Г. Круть, М.С. Гавриш, А.А. Бабаев,
М.В. Ведунова***

*Кафедра нейротехнологий Института биологии и биомедицины Нижегородского
национального исследовательского государственного университета им. Н.И. Лобачевского,
Нижний Новгород, Россия*

Болезнь Альцгеймера – одно из наиболее распространенных в мире нейродегенеративных заболеваний. Для него характерны синаптическая дисфункция, гибель части нейронов, нарушение работы нейронных сетей, выраженные когнитивные нарушения и снижение памяти. Однако в настоящее время не существует эффективного метода коррекции нейродегенеративных явлений при болезни Альцгеймера. Известно, что содержание нейротрофических факторов, прежде всего BDNF, при нейродегенерации снижается, причем этот процесс коррелирует со стадией развития заболевания, что ставит вопрос о возможности использования нейротрофических факторов для коррекции нейродегенеративных изменений на разных стадиях развития патологии. Для восстановления уровня BDNF в мозге наиболее рациональным представляется использование в качестве терапевтического агента генноинженерных вирусных конструкторов, несущих ген BDNF. В связи с этим целью нашего исследования стало изучение влияния BDNF на жизнеспособность клеток нервной системы и реорганизацию нейросетевой активности при моделировании болезни Альцгеймера *in vitro*.

Материалом для исследований *in vitro* служили культуры диссоциированных клеток гиппокампа, полученных от 18 дневных эмбрионов мышей линии C57BL/6. Проводилось моделирование хронического амилоидоза как основной патогенетической компоненты болезни Альцгеймера с применением синтетического фибриллярного β -амилоидного пептида 1-42 начиная с 10 для культивирования *in vitro* (DIV). Для исследования нейропротекторных свойств нейротрофического фактора головного мозга BDNF на 7 DIV проводилось инфицирование первичных культур вирусным вектором AAV-Syn-EGFP. В качестве положительного контроля проводилась хроническая аппликация рекомбинантного BDNF (Merck, Франция) в концентрации 1 нг/мл. Проводилась оценка жизнеспособности клеток в культурах с применением флуоресцентных красителей иодида пропидия и бис-бензимида. Для исследований функциональной метаболической активности культур нервных клеток выполнялся флуоресцентный мультиклеточный кальциевый имиджинг, позволяющий регистрировать изменение концентрации цитоплазматического кальция. В качестве флуоресцентного кальциевого сенсора был использован Oregon Green 488. Для исследования изменений спонтанной биоэлектрической активности использовались мультиэлектродные матрицы MEA 60 (Multichannel System) и набор программного обеспечения Conductor™ (AlphaMedScience).

Выявлено, что формирование амилоидных конгломератов приводит к угнетению как кальциевой, так и биоэлектрической активности в первичных культурах гиппокампа, а также снижению сетевых характеристик и упрощению функциональной архитектуры нейронных сетей. Продемонстрировано, что применение BDNF как в форме рекомбинантного белка, так и его гиперэкспрессия с помощью разработанного аденовирусного вектора частично предотвращает нейродегенеративные явления, вызванные амилоидопатией. Это проявляется в сохранении жизнеспособности клеток и поддержании спонтанной биоэлектрической и кальциевой активности в культурах клеток гиппокампа по основным исследованным параметрам. Кроме того, внутренняя функциональная структура нейронной сети также частично сохраняется. Число связей на активных элементах нейронной сети - хабах не отличалось от значений интактных культур (21 DIV Интактные - $16,5 \pm 4,3$ связей на хабе, $A\beta$ - $1,1 \pm 1,3$, $A\beta$ +BDNF- $2,25 \pm 4,1$, $A\beta$ +AAV-syn-BDNF - $11,4 \pm 3,2$).

Работа поддержана грантами РФФИ 18-015-00391, 18-315-20003, а также грантом Президента РФ МК-1485.2019.4.

ПРИМЕНЕНИЕ ФЕРМЕНТОВ ДЛЯ СИНТЕЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ НУКЛЕОЗИДОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

С.Н. Михайлов

*Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Вавилова 32, Москва, РФ
e-mail: smikh@eimb.ru*

В медицине используются около 100 лекарственных препаратов на основе нуклеозидов и нуклеиновых оснований: половина противовирусных препаратов и четверть противоопухолевых препаратов относится к этой группе природных соединений.

Ферментативные реакции трансгликозилирования, перенос углеводного остатка с одного гетероциклического основания на другое, активно развиваются и применяются в лабораториях и промышленности для синтеза практически важных нуклеозидов. Эти реакции катализируют нуклеозидфосфорилазы, которые осуществляют обратимый фосфоролит нуклеозида (Nuc) с образованием соответствующего гетероциклического основания (Base) и рибозо-1-фосфата (Rib-p). Равновесие этих реакций смещено в сторону нуклеозидов, особенно в случае пурииннуклеозидфосфорилазы (PNP, EC 2.4.2.1) [1].



Анализ этих равновесных реакций показывает, что наибольшего выхода Nuc2 можно ожидать, когда равновесие стадии (1) смещено в сторону образования Rib-p, а равновесие стадии (2) смещено в сторону искомого нуклеозида (Nuc2) [2-4]. Мы предложили использовать 7-метил-2'-дезоксигуанозин в качестве источника 2'-дезоксирибозы в ферментативном синтезе дезоксинуклеозидов. Фосфоролит (1) протекает количественно с образованием dRib-p и в результате выход Nuc2 существенно увеличивается. Мы использовали 7-метилгуанозин и его 2'-дезоксипроизводное для эффективного ферментативного синтеза важных продуктов метаболизма Rib-p и dRib-p [5].

Использование модифицированных нуклеозидов (Nuc-1) вместо природных позволяет смещать равновесие ферментативных реакций в нужную сторону и существенно повышать выходы искомого продукта.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект 16-14-00178).

Литература

1. I.A. P'icheva, K.M. Polyakov, S.N. Mikhailov. Strained Conformations of Nucleosides in Active Sites of Nucleoside Phosphorylases. *Biomolecules* 2020, 10, 552 (2020)
2. M.S. Drenichev, C.S. Alexeev, N..N. Kurochkin, S.N. Mikhailov. Use of nucleoside phosphorylases for the preparation of 2'-deoxynucleosides. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 360, 305-312 (2018).
3. C. S. Alexeev, I.V. Kulikova, S. Gavryushov, V.I. Tararov, S.N. Mikhailov. Quantitative Prediction of Yield in Transglycosylation Reaction Catalyzed by Nucleoside Phosphorylases. *Advanced Synthesis & Catalysis* 3090-3096 (2018).
4. V.E. Oslovsky, P.N. Solyev, K.M. Polyakov, C.S. Alexeev, Sergey N. Mikhailov. Chemoenzymatic Synthesis of Cytokinins from Nucleosides: Ribose as a Blocking Group. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 16, 2156- 2163 (2018).
5. I.V. Kulikova, M.S. Drenichev, P.N. Solyev, C.S. Alexeev, S.N. Mikhailov. Effective preparation of 2-deoxyribose 1-phosphate and ribose 1-phosphate, and their use for enzymatic preparation of nucleosides. *European Journal of Organic Chemistry* 6999–7004 (2019).

ИЗМЕНЕНИЕ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ВЗРОСЛОГО ПОТОМСТВА КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ ПРИ РАННЕЙ И ПОЗДНЕЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПРОИЗВОДНЫМ ГАМК ФЕНИБУТОМ

Е.А. Музыка, К.В. Суворин

Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград, Россия

Преэклампсия – тяжелое осложнение беременности, увеличивающее риск возникновения тревожных расстройств и депрессии у потомства в отдаленные периоды онтогенеза [1]. Целью исследования являлась оценка психоэмоционального состояния взрослого потомства крыс с экспериментальной преэклампсией (ЭП) при ранней и поздней фармакологической коррекции производным ГАМК фенибутом и препаратом сравнения пантогамом.

Эксперименты проводили на 18- и 25-месячном потомстве белых беспородных крыс с физиологической беременностью и ЭП, смоделированной путем замены питьевой воды на 1,8% раствор NaCl с 1 по 21 день гестации [2]. На первом этапе формировали группы: 1, 2- позитивный контроль – самцы (n=26) и самки (n=24) от здоровых крыс, получавшие дист. Воду; 3, 4 – негативный контроль – самцы (n=28) и самки (n=26) от крыс с ЭП, получавшие дист. Воду; 5, 6, 7, 8 – опытные – самцы и самки от крыс с ЭП, получавшие фенибут 25 мг/кг (n=25 и n=26) и препарат сравнения пантогам 50 мг (n=24 и n=24). Исследуемые вещества и дист.воду вводили внутривенно с помощью зонда один раз в сутки с 40 по 70 день жизни в одно и то же время. В возрасте 18 месяцев у потомства изучали психоэмоциональное состояние в тестах Открытое поле и Порсолта. На втором этапе с 24 по 25 месяц жизни самцы и самки групп 1 (n=11), 2 (n=12), 3 (n=16), 4 (n=13) получали дист. Воду, опытных групп 5 (n=14), 6 (n=13) – фенибут 50 мг/кг, 7 (n=9), 8 (n=6) – пантогам 100 мг. После этого проводили перечисленные выше тесты.

Результаты исследования представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Влияние ранней и поздней фармакологической коррекции производным ГАМК фенибутом на показатели тревожности в тесте Открытое поле у потомства крыс с ЭП ($M \pm m$)

Показатель	Возраст	Позитивный контроль		Негативный контроль		Фенибут		Пантогам	
		самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
Стойки без опоры	18 мес	1.6±0.2	1.3±0.2	0.3±0.1*	0.6±0.1*	1.4±0.1#	1.4±0.1#	1.0±0.04#	1.8±0.1#
	25 мес	0.3±0.1	0	0.1±0.1	0	0.3±0.1	0.4±0.1	0.3±0.2	0.3±0.1
Акты дефекации	18 мес	1.7±0.1	0.7±0.1	1.9±0.1*	0.9±0.1	1.5±0.1	1.0±0.3	1.6±0.1	0.6±0.1
	25 мес	1.9±0.3	0.9±0.1	3.3±0.2*	2.2±0.2*	1.8±0.1#	1.0±0.1#	2.7±0.2	1.3±0.2

*p < 0.05 по сравнению с группой позитивного контроля по критерию: * - Манна-Уитни; по сравнению с группой негативного контроля по критерию: # - Крускала-Уоллиса с пост-тестом Даннета.*

Таблица 2. Влияние ранней и поздней фармакологической коррекции производным ГАМК фенибутом на время иммобилизации в тесте Порсолта потомства крыс с ЭП ($M \pm m$, с)

Возраст	Позитивный контроль		Негативный контроль		Фенибут		Пантогам	
	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
18 мес	12.5±1,0	9.9±0.5	25.3±6.5*	19.3±1.5\$	10.6±1.6#	13.2±0.6^	8.4±0.9#	14.4±0.8^
25 мес	18.6±1.9	6.2±0.5	20.4±2.0	22.3±2.9\$	8.5±0.7^	9.3±0.6^	13.1±0.5^	6.5±0.2^

*p < 0.05 по сравнению с группой позитивного контроля по критерию: * - Манна-Уитни, \$ - Стьюдента; по сравнению с группой негативного контроля по критерию: # - Крускала-Уоллиса с пост-тестом Даннета, ^ - Ньюмена-Кейлса.*

Таким образом, ЭП оказывает негативное влияние на психоэмоциональное состояние потомства в возрасте 18 и 25 месяцев. Ранняя (с 40 по 70 день жизни) и поздняя (с 24 по 25 месяц жизни) фармакологическая коррекция производным ГАМК фенибутом ограничивает тревожное и депрессивное поведение у потомства крыс с ЭП по сравнению с животными группы негативного контроля. По эффективности действия фенибут был сопоставим или превосходил препарат сравнения пантогам.

[1] Tuovinen S. et al. (2010) // BJOG. 117(10):1236–1242.

[2] Tyurenkov I.N. et al. (2014) // Vestn Ross Akad Med Nauk. 69(9-10):123-130.

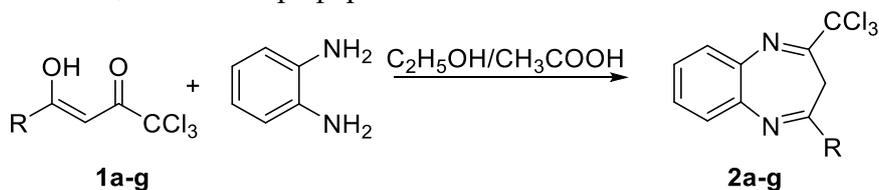
СИНТЕЗ 3*H*-1,5-БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ НА ОСНОВЕ 1-ЗАМЕЩЁННЫХ-4,4,4-ТРИХЛОРМЕТИЛБУТАН-1,3-ДИОНОВ

О.А. Мышкина, С.Ю. Баландина., Р.Р. Махмудов, М.В. Дмитриев, Н.Ю. Лисовенко

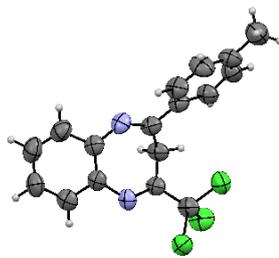
Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

Замещенные 1,5-бензодиазепины играют важную роль в органическом синтезе ввиду их специфической химической реакционной способности и потенциальной биологической активности. Они широко используются в качестве противосудорожных, обезболивающих, седативных, антидепрессивных, снотворных и противовоспалительных средств [1]. Кроме того, эти гетероциклы ценные промежуточные звенья для синтеза производных триазоло-, оксадиазоло-, оксазино- и фуранобензодиазепинов. Поэтому, в связи с их широким спектром фармакологической активности, синтетическим и промышленным применением, синтез подобных структур весьма востребован. В литературе описаны разнообразные методы получения замещенных 1,5-бензодиазепинов, основанные в основном на взаимодействии карбонильных соединений с *o*-фенилендиамином [1,2].

Нами при взаимодействии 1-замещённых-4,4,4-трихлорметилбутан-1,3-дионов с *o*-фенилендиамином при нагревании до 70°C в течение 3 часов и при перемешивании на магнитной мешалке в смеси этанола и уксусной кислоты были получены 2-трихлорметил-4-замещенные-3*H*-1,5-бензодиазепины **2**, структура которых подтверждена ИК-, ЯМР ¹H, ¹³C спектроскопией и РСА (рис. 1). Соединения **2(a-g)** представляют собой прозрачные или светло-желтые кристаллические вещества с температурами плавления в диапазоне 120-145°C (этанол). Синтезированные вещества не растворимы в воде, плохо растворимы в этилацетате, гексане и хорошо растворимы в ацетоне и хлороформе.



1, 2: R=C₆H₅(**a**), 4-MeC₆H₄(**b**), 4-MeOC₆H₄(**c**), 2-thienyl(**d**), 4-F-C₆H₄(**e**), 4-Cl-C₆H₄(**f**), 4-Br-C₆H₄(**g**)



*Рис. 1. Молекулярная структура соединений **2b** по данным РСА.*

Был проведен скрининг соединений **2(a-g)** на наличие противогрибковой и анальгетической активностей. Анализ полученных данных показал, что все соединения проявили умеренную анальгетическую активность; соединение **2b** в отношении культуры *S. Albicans* проявило противогрибковую активность с подавляющим действием в концентрации 15,6 мкг/мл.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 17-43-590653).

Литература

1. Aastha P., Navneet K., Anshu A., Pratima S., Dharma K. R. *Chemical Sciences*. **2013**. 3(7). 90.
2. Bonacorso H.G., Bittencout S.R., Wastowski A.D., Wenz A.P., Zanatto N., Martins M.A. *Heterocyclic Chemistry*. **1999**. 36(3). 45.

ПЕРСПЕКТИВНЫЙ КЛАСС ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ГИДРОКСАМОВЫХ КИСЛОТ

М.Е. Неганова, Ю.Р. Александрова, С.Г. Клочков

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологически
активных веществ Российской академии наук,
Россия, 142432, Московская обл., г. Черноголовка, Северный проезд, 1*

Разработка эффективных терапевтических подходов для лечения онкологических и нейродегенеративных заболеваний является одной из наиболее актуальных проблем современной биомедицины. По оценкам Всемирной организации здравоохранения к 2030 году в мире от онкозаболеваний будут ежегодно умирать 15 миллионов человек, а количество пациентов с различными формами деменции достигнет 70 млн. человек. До сих пор многочисленные исследования ученых в попытках решения этих задач не привели к однозначно положительным результатам, и методы лечения данных патологий остаются ограниченными.

В последнее время одним из наиболее перспективных подходов к разработке лекарственных препаратов считается использование эпигенетической регуляции, где ключевым процессом является модификация белков гистонов, формирующих генетический аппарат клетки. Особое внимание уделяется ферментам гистоновые деацетилазы (HDACs), сверхэкспрессия которых наблюдается как при онкологических, так и нейродегенеративных заболеваниях, что приводит к нарушению процессов транскрипции за счет конденсации хроматина и развитию патологической картины. Однако нельзя забывать о мультифакторном характере этих заболеваний, в связи с чем в настоящее время активно ведётся поиск высокоэффективных противоопухолевых и нейропротекторных агентов с целью получения лекарственных препаратов нового поколения, воздействующих одновременно на несколько ключевых звеньев заболеваний.

Гидроksamовые кислоты являются одним из перспективных классов химических соединений с подтвержденным противоопухолевым потенциалом. Ещё в начале XXI века FDA было одобрено использование субериоланилида гидроksamовой кислоты для лечения кожной Т-клеточной лимфомы за счёт способности ингибировать работу фермента гистоновой деацетилазы. Более того, широкий спектр биологической активности, которым обладают соединения данного класса, позволяет рассматривать гидроksamовые кислоты и в качестве достойных кандидатов для борьбы с нейропатологиями.

Наши исследования гидроksamовых кислот, имеющих в своей молекуле хиназолиновый или дигидрохиназолиновый фрагменты и содержащих в качестве заместителей один или два атома хлора в хиназолиновой части молекулы, показывают наличие у них способности эффективно подавлять выживаемость клеток различных опухолевых культур за счёт мультифармакологической природы действия. Данные соединения обладают способностью модулировать процессы, связанные с окислительным стрессом, оказывают деполаризующее действие на мембрану митохондрий, подавляют активность гистоновых деацетилаз, как основных звеньев эпигенетической регуляции опухолевого генеза, а также влияют на гликолитический профиль неопластических клеток, вызывая угнетение базального гликолиза, снижение гликолитической ёмкости и уменьшение гликолитического резерва.

Для циклических гидроksamовых кислот на основе природных терпенов была обнаружена способность оказывать ингибирующее действие в отношении перекисного окисления липидов и сверхактивированной гистоновой деацетилазы 6 – биомаркеров широкого спектра нейродегенеративных заболеваний.

Таким образом, способность гидроksamовых кислот оказывать модулирующее действие на молекулярные мишени и механизмы, связанные с ключевыми звеньями патогенеза онкологических и нейродегенеративных заболеваний, свидетельствует о перспективности поиска высокоэффективных лекарственных препаратов среди соединений данного класса.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ № 19-73-10195.

ГИПОФИБРИНОГЕНЕМИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ САЛИЦИНА И ЭКСТРАКТА ИЗ ЛИСТЬЕВ ОСИНЫ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ХРОНИЧЕСКОГО ОПИСТОРХОЗА

Д.С. Нехорошева, В.Г. Соловьев, Я.А. Карнова, С.В. Нехорошев, Астахова Т.Ю.

БУ ВО «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»

Описторхоз это одна из актуальных проблем в краевой инфекционной патологии на территории ХМАО-Югры [1]. Длительное воздействие возбудителя на ткань печени может формировать патобиохимические кластеры органной недостаточности, цитолиза, холестаза или мезенхимального воспаления [2]. Нами было изучено влияние водного экстракта листьев осины (*Populus tremula*) и салицина на биохимические индикаторы названных кластеров.

Модель хронической формы описторхоза воспроизводили на самцах золотистых сирийских хомяков 4-месячного возраста, весом 100-120 г. Животные содержались в стандартных условиях на смешанном сбалансированном рационе. В качестве источника метацеркариев использовались язи (*Leuscus idus*), выловленные в реке Иртыш (район г. Ханты-Мансийска) в осенне-зимнее время года. Заражение сирийских хомяков производили в дозе 50 метацеркариев на одно животное. После заражения части животных (5 суток) перорально вводили исследуемые биологические субстанции – салицин («Biochem Chemopharma» (Франция), по 0,2 мл, содержащего 2 мг вещества на одно животное, 3 раза в день) и водный экстракт листьев осины (по 0,2 мл экстракта, полученного из 50 мг высушенного сырья на одно животное, 3 раза в день). Выбор доз вводимых субстанций рассчитывали с учетом дальнейшего их использования в качестве средств противовоспалительного и антиагрегационного действия с учетом массы тела и интенсивности обменных процессов у данного вида животных. Забор крови осуществляли на 6-сутки. Для корректности трактовки изменений исследуемых показателей в эксперимент включена контрольная группа (интактные животные). Число хомяков в группах сравнения составило 12 животных. Результаты исследований анализировали методом вариационной статистики для малых рядов наблюдений с использованием программы Microsoft Excel. Для оценки достоверности отличий вычисляли доверительный коэффициент Стьюдента (t) и степень вероятности (p). Различия считали достоверными при значениях степени вероятности (p) <0,05.

Описторхозная инвазия привела к существенному (на 27%) снижению содержания фракции альбуминов крови, отражающего белоксинтетическую функцию гепатоцитов. На этом фоне на 28% выросла активность аланинаминотрансферазы (АЛТ, индикатор цитолитических процессов), а прирост содержания фибриногена (неспецифический маркер воспаления) составил 57%. Введение салицина и водного экстракта из листьев осины не повлияло на уровень альбуминов и активность АЛТ, но снизило содержание фибриногена по сравнению с «группой хронического описторхоза» (более, чем в 2 раза) и, даже «группой интактных животных» (в 1,4 раза). Еще в большей степени упал уровень фибриногена на фоне введения водного экстракта из листьев осины (соответственно, в 2,2 и 1,8 раза).

Таким образом, салицин и биологические субстанции, входящие в состав экстракта из листьев осины, обладают гипофибриногенемическим эффектом, окончательный механизм развития которого не ясен. Пероральное введение лабораторным животным в течение 5 суток салицина (6 мг/особь) и водного экстракта листьев осины (из расчета 150 мг сухого продукта/особь) нивелирует гиперфибриногемию, вызываемую хроническим описторхозом и уменьшает содержание фибриногена в условиях физиологической нормы.

Литература

1. Зуевский В.П. Мониторинг экологической медицинской ситуации в Ханты-Мансийском автономном округе - Югре // Материалы XIII Конгресса «Экология и здоровье человека»: Известия Самарского научного центра Российской академии наук, специальный выпуск. Самара: Т. 1, 2008. С. 164-167.
2. Burkovskaia V.A., Beloborodova E.I., Glinskaia O.N., Markidonova A.A. The clinical and functional status of the stomach and small intestine in patients with chronic inflammatory bowel diseases concurrent with chronic opisthorchiasis // Med Parazitol. (Mosk). 2010. Jul-Sep (3). P. 20-23.

КОМПЛЕКСНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИРОДНОГО ИНГИБИТОРА ПАРП 7-МЕТИЛГУАНИНА

Д.К. Нилов

НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова

Природный пурин 7-метилгуанин (7-МГ) ингибирует фермент репарации ДНК поли(АДФ-рибозо)полимеразу 1 (ПАРП-1) и может рассматриваться в качестве нового перспективного компонента противоопухолевой терапии. В докладе представлены результаты исследования ингибиторных свойств 7-МГ и его селективности в отношении белков ПАРП, результаты токсикологического исследования, а также предварительные данные о противоопухолевой активности 7-МГ *in vivo*. Продемонстрировано, что 7-МГ образует специфические взаимодействия в активном центре ПАРП-1 и подавляет синтез поли(АДФ-рибозы) – сигнального полимера репарации ДНК, а также ингибирует диссоциацию ПАРП-1 с поврежденного участка ДНК, что приводит к образованию непродуктивных комплексов. Показано, что 7-МГ проявляет ингибиторную активность в отношении белков ПАРП (ПАРП-1, ПАРП-2 и др.), не оказывая при этом влияния на другие ферменты репарации. На основании стандартных краткосрочных тестов показано, что экзогенный 7-МГ не является канцерогеном. Подобран режим перорального введения, при котором 7-МГ не оказывает токсического воздействия на мышей. С использованием данного режима продемонстрирована противоопухолевая активность 7-МГ на примере аллографтной модели рака шейки матки.

Работа поддержана Российским научным фондом (грант № 19-74-10072).

ПОЛУЧЕНИЕ ФЕРМЕНТАТИВНОГО ГИДРОЛИЗАТА КОЛЛАГЕНА ДЛЯ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПИТАТЕЛЬНЫХ СРЕД

В.Ю. Новиков, Н.В. Шумская, А.В. Барышников, К.С. Рысакова, В.А. Мухин

Полярный филиал ВНИРО (ПИНРО им. Н.М. Книповича), Мурманск

Соединительная ткань живых организмов, в частности, гидробионтов, состоит в основном из коллагена и эластина. Для первичной структуры коллагена характерно высокое содержание глицина и пролина. В промышленности коллаген выделяют преимущественно из кожи крупного рогатого скота и свиней. В настоящее время достаточно много исследований проводится по выделению коллагена из морских источников и дальнейшему его использованию в промышленности. Ферментативный гидролизат коллагена (ФГК) находит применение в медицине и фармакологии, например, в профилактике и лечении заболеваний суставов, для приготовления микробиологических питательных сред для выделения клостридий и культивирования бифидобактерий.

Цель настоящей работы заключается в разработке технологии получения ФГК из тканей гидробионтов Северного промыслового бассейна, пригодного в качестве азотсодержащей основы микробиологических питательных сред.

В качестве объекта исследования были выбраны отходы от филетирования трески *Gadus morhua*, содержащие кожу. Коллаген получали обработкой рыбьих шкур 3 %-ным CH_3COOH и очисткой раствора ультрафильтрацией на мембранах с порогом отсека 50 кД.

Массовую долю аминного азота ($N_{\text{ам}}$) измеряли методом формольного титрования.

Молекулярно-массовое распределение (ММР) белков ФГК определяли с помощью эксклюзионной ВЭЖХ на жидкостном хроматографе LC-10A_{VP} (Shimadzu Corp., Япония) с использованием колонок TSKgel Alpha-M и Alpha-2500 (Tosoh, Япония).

Ферментативный гидролиз коллагена проводили ферментным препаратом (ФП) из гепатопанкреаса *Paralithodes camtschaticus* при температурах от 20 до 60 °С в течение 0-4 часов и гидромодуле 1:10.

Максимальная активность ФП наблюдалась при рН 7, оптимальное соотношение массы ФП и сухого коллагена 3:100, оптимальная температура 50 °С. Кинетические кривые представлены на рис. 1. ФГК пептиды имели ММ менее 4 кДа (фракции 309 и 1659 Да) (рис. 2).

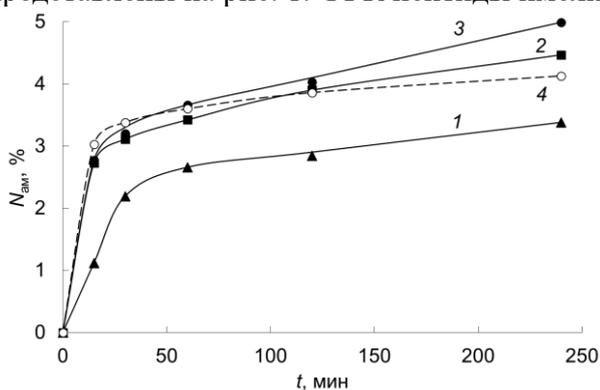


Рис. 1. Кинетические кривые ФГК при 18 (1), 37 (2), 50 (3) и 60 °С (4).

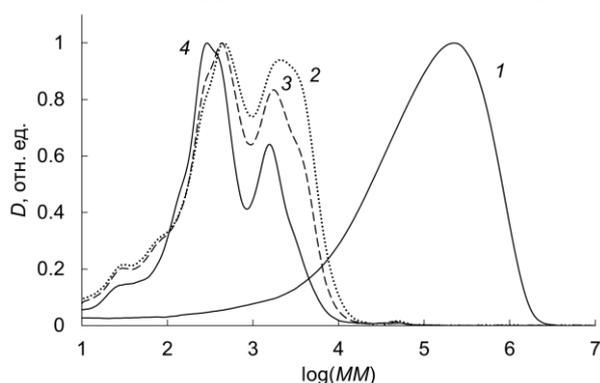


Рис. 2. ММР коллагена (1) и ФГК с $N_{\text{ам}} = 1.1$ (2), 3.1 (3) и 4.5 % (4).

ФГК был полностью растворим в воде. Растворы прозрачные, бледно-желтого цвета, рН 6,5-7,0, $N_{\text{ам}}$ около 5 %.

Таким образом, исследования показали, что коллаген подвергается быстрому расщеплению уже при комнатной температуре. Показатели гидролизата соответствуют требованиям, предъявляемым к азотсодержащей основе микробиологических питательных сред, что позволяет рекомендовать его использование в микробиологической практике при культивировании микроорганизмов с субстратной специфичностью.

ГИДРОКСАМОВЫЕ КИСЛОТЫ НА ОСНОВЕ 4-АМИНОХИНАЗОЛИНОВ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ГИСТОНДЕАЦЕТИЛАЗЫ

**В.Н. Осипов^{1,2}, А.Н. Балаев¹, К.А. Охманович¹, А.В. Громыко¹, А.В. Колотаев³,
Д.С. Хачатрян³**

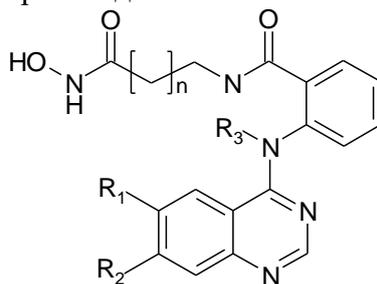
¹АО «Фарм-Синтез», 121357, Москва, ул. Вере́йская, 29, стр. 134,
e-mail: ovn65@yandex.ru

²НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина Минздрава России, 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23

³НИЦ «Курчатовский институт» - ИРЕА, 107076, Россия, Москва, Богородский вал, д.3

Гистондеацетилазы (HDAC) – ферменты, катализирующие удаление ацетильной группы ε-N-ацетиллизина гистонов. Модифицируя гистоны и изменяя конформацию хроматина, гистондеацетилазы играют важную роль в регуляции экспрессии генов. Таким образом, HDAC является важной эпигенетической мишенью при терапии рака, а ингибиторы HDAC демонстрируют успешную картину как цитотоксические агенты [2]. Ингибиторы классических деацетилаз функционируют путём связывания иона цинка в активном центре фермента и, таким образом, инактивируют систему смены зарядов. Известно, что эффективными ингибиторами гистондеацетилаз (HDAC) являются производные гидроксамовой кислоты [2].

Различные производные 4-аминохиназолина являются ингибиторами тирозинкиназ и широко применяются в противоопухолевой терапии. Нами синтезирована серия гидроксамовых кислот, связанных через линкер с производными 4-аминохиназолинов.



$R_1 = \text{H, Cl, Br, Ome}; R_2 = \text{H, Ome}; R_3 = \text{H, Me}; n = 4, 5$

Синтезированные соединения проявили цитотоксическую активность в микромолярном диапазоне на различных линиях опухолевых клеток. Активность ряда соединений по отношению ферментам HDAC1 и HDAC6 в несколько раз превышала активность известного ингибитора гистондеацетилазы - Вориностата (SAHA). Исследовались также антиангиогенные свойства соединений: способность блокирования миграционной активности опухолевых клеток, влияние на инвазивный потенциал опухолевых клеток, влияние на способность эндотелиальных и опухолевых клеток формировать сосудистоподобные структуры (СПС) в 3D культуре. Выбраны кандидаты для доклинических исследований.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки Российской Федерации (Соглашение № 075-11-2018-172 от 03.12.18) Уникальный идентификатор проекта RFMEFI62418X0051

Литература

1. Eckschlager T. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, **18**, 1414.
2. Gupta S. P. *Hydroxamic acids. A unique family of chemicals with multiple biological activities.* – Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2013. – P. 312.
3. Das D. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2019, **170**, 55.

ОЦЕНКА АНТИРАДИКАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ АМИДОВ 2-(2-ГИДРОКСИФЕНИЛТИО)УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

В.П. Осипова¹, М.А. Половинкина², А.Д. Осипова², К.В. Кудрявцев³

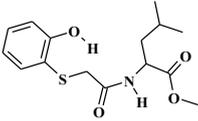
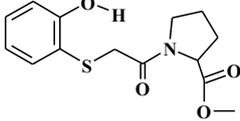
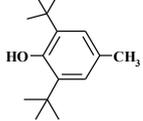
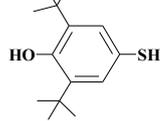
¹Южный научный центр РАН, г. Ростов-на-Дону, Россия

²Астраханский государственный технический университет, г. Астрахань, Россия

³ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Сераорганические и фенольные соединения являются потенциальными ингибиторами, способными удалять активные формы кислорода (АФК), уменьшая тем самым повреждение клеток, вызванное окислительным стрессом. В настоящее время важно не просто создание новых эффективных полифункциональных антиоксидантов с направленной фармакологической активностью и исследование их свойств, а возможность выявления в этом ряду соединений, специфически действующих на определённые звенья свободно радикального процесса за счёт наличия функциональных групп, работающих по различным механизмам ингибирования.

В работе исследована антирадикальная активность амидов 2-(2-гидроксифенилтио)-уксусной кислоты (**1**, **2**) вДФПГ-, CUPRAC-тесте и металлхелатирующая активность в сравнении с известным антиоксидантом 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенолом (**ВНТ**, ионол) и его серосодержащим аналогом 2,6-ди-*трет*-бутил-4-меркаптофенолом (**RSH**).

Параметры активности				
	1	2	ВНТ	RSH
ДФПГ IC ₅₀ , мкМ	>500	>500	102.1 ± 2.01 ^[1]	68.01±0.09
TEAC _{CUPRAC}	1.96 ± 0.06	1.16 ± 0.08	1.10 ± 0.03 ^[1]	0.74 ± 0.04
FIC assay, %	4.7 ± 0.1	16.0 ± 0.9	14.9 ± 0.2	19.8 ± 0.8

Изучена реакция соединений **1**, **2**, ВНТ и RSH со стабильным радикалом 2,2-дифенил-1-пикрилгидразилом (ДФПГ) и установлено отсутствие выраженной антирадикальной активности соединений **1** и **2**, наибольшая характерна для RSH, концентрация полумаксимального ингибирования составляет IC₅₀=68.01 мкМ (табл.). Проведена оценка возможности выступать в качестве доноров электрона в реакции восстановления иона Cu²⁺ в комплексе с 2,9-диметил-1,10-фенантролином и выявлена высокая активность соединения **1**, которая практически в 2 раза превышает действие водорастворимого аналога витамина Е – тролокса (TEAC_{CUPRAC}=1.96). Соединение **2** и ВНТ проявляют активность, сравнимую с эталоном. Потенциальные антиоксиданты могут хелатировать переходные металлы, которые катализируют реакции разложения LOOH с образованием свободных радикалов, а не только выступать их ловушками. Поэтому в работе исследована металлхелатирующая активность (FIC assay) с помощью метода, основанного на измерении концентрации окрашенного феррозин-Fe²⁺ комплекса, которое уменьшается при связывании изучаемого соединения с Fe²⁺. Рассчитана активность относительно эталона ЭДТА, принятого за 100% и установлена незначительная Fe²⁺ хелатирующая активность всех соединений. Ранее были выявлены антиоксидантные свойства амидов 2-(2-гидроксифенилтио)-уксусной кислоты на модельной системе пероксидного окисления липидов тканей гидробионтов [2]. В связи с этим, несмотря на полученные результаты, свидетельствующие об их невысокой антирадикальной и металлхелатирующей активности, необходимы дополнительные исследования по выявлению ингибирующей активности с использованием других модельных систем.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 19-03-00006.

Литература

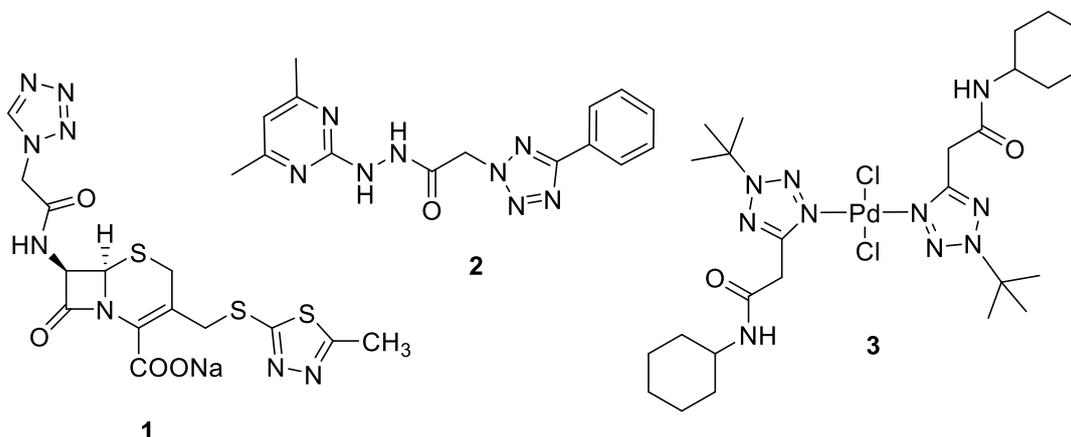
- Орлова С.И. // Автореферат дисс. Канд. хим. Наук, Москва, 2012, 24 с.
- Кудрявцев К.В. и др. // Патент на изобретение №2473540 от 27.01.2013 г. (заявка № 2011122906).

ТЕТРАЗОЛИЛУКСУСНЫЕ КИСЛОТЫ КАК ОБЪЕКТЫ МОЛЕКУЛЯРНОГО КОНСТРУИРОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Р.Е. Трифонов,¹ Е.А. Попова,² Ю.Н. Павлюкова,¹ В.А. Островский¹

¹Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет); ²Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. И.П. Павлова

Тетразольный цикл является важным фармакофорным фрагментом. Он входит в структуру многих лекарственных средств, соединений-кандидатов, а также разнообразных биохимических реагентов. Тетразолилуксусные кислоты являются ключевыми полупродуктами синтеза современных лекарственных средств, а также перспективных соединений, находящихся на различных стадиях доклинических исследований. Например, такие производные тетразола используются в синтезе ряда известных антибиотиков - производных цефалоспорина **1**, а также соединений, проявляющих выраженную противодиабетическую **2**, цитостатическую **3** и другие виды активности [1].



В докладе представлены данные о результатах прогноза биологической активности, синтезе и результатах оценки *in vitro*, *in vivo* биологической активности производных тетразолилуксусных кислот.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект 20-53-00039-Бел_а).

Литература

[1] Попова Е.А., Трифонов Р.Е., Островский В.А. Тетразолы для биомедицины. *Успехи химии*. 2019. Т.88. №6, с. 644-676.

ИММУНОХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

Е.Д. Оськина, И.А. Шанин, Л.И. Мухаметова, С.А. Еремин

*Химический факультет, Московский Государственный Университет имени М.В.Ломоносова,
Москва, Россия*

e-mail: eremin_sergeri@hotmail.com

Низкомолекулярные органические соединения различных классов, таких как Аристоклохиевая кислота, Микофенольная кислота, Микроцистины, Фторхинолоны, Амфениколы, являются одними из основными загрязнителями объектов окружающей среды и продуктов питания. Эти вещества высокотоксичны и довольно стойкие к разложению. Количество и концентрации токсических веществ все больше возрастает, что приводит к существенной токсикации человека и животных. Причем уровень токсикантов в образцах варьируется от очень низких (нг/л) до огромных (мг/мл). Поэтому, для определения органических веществ разрабатываются высокочувствительные и высокопроизводительные аналитических методы, такие как поляризационный флуоресцентный иммуноанализ (ПФИА). Для проведения такого анализа кроме специфических антител еще необходимы флуоресцеин-меченные органические соединения (трейсеры). Структура таких трейсеров (место конъюгирование, длина мостика, флуоресцентная метка и др.) играют существенную роль на чувствительность метода ПФИА. В работе будет рассмотрено влияние структуры используемых трейсеров на чувствительность ПФИА органических соединений.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 20-53-56016

«Биосенсоры и тест-системы на основе аптамеров и антител для мониторинга микотоксинов и антибиотиков в молоке»

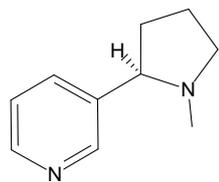
Литература

- [1] В. Б. Крылов, М. И. Петрук, М. Р. Каримова, Л. И. Мухаметова, А. Л. Матвеев, Н. В. Тикунова, С. А. Еремин, Н. Э. Нифантьев. Возможности поляризационного флуоресцентного иммуноанализа для определения галактоманна *Aspergillus fumigatus*. Известия Академии наук. Серия химическая, № 12, 2365-2369 (2019). DOI: 10.1007/s11172-019-2713-y
- [2] Huiyan Zhang, Shupeng Yang, Karl De Ruyck, Natalia Beloglazova, Sergei A. Eremin, Sarah De Saeger, Suxia Zhang, Jianzhong Shen, Zhanhui Wang. Fluorescence polarization assays for chemical contaminants in food and environmental analyses. Trends in Anal. Chem., 114, 293-313 (2019). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trac.2019.03.013>
- [3] Jiahong Chen, Ilya A Shanin, Shuwei Lv, Qiang Wang, Chuanbin Mao, Zhenlin Xu, Yuanming Sun, QingWu, Sergei A Eremin, Hongtao Lei. Heterologous strategy enhancing the sensitivity of the fluorescence polarization immunoassay of ciprofloxacin in goat milk. J Sci Food Agric 2016; 96: 1341–1346. (wileyonlinelibrary.com) DOI 10.1002/jsfa.7228
- [4] A. Shanin, E. A. Zvereva, A. V. Zherdev, S. A. Eremin, B. B. Dzantiev. Development of fluorescence polarization and enzyme-linked immunosorbent assays for danofloxacin detection in milk. Int. J. Chem. Sci.: 14(1), 2016, 283-298 ISSN 0972-768X www.sadgurupublications.com

ХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НИКОТИНА: МОЛЕКУЛЫ ХАМЕЛЕОНЫ

Е.Н. Офицеров, И.Ю. Дудкин, А.К. Виноградова, П.О. Кузнецова, М.Н. Коверд

ФГБОУ ВПО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева»,
Миусская пл., 9. Г. Москва, 125047, Россия. E-mail: ofitser@mail.ru



Алкалоид, прошедший путь от ритуальных обрядов индейцев до носа цариц и королев, от звания лекарства до канцерогена, от экологически чистого инсектицида до неоникотиноидов-убийц пчёл в США и действующего вещества электронных сигарет — и это всё никотин. Природный алкалоид никотин отличается несколькими особенностями как химического, так и биологического поведения. Никотин обладает странным, на первый взгляд, поведением в растворах. Он хорошо растворяется как в полярных растворителях, начиная от воды, так и в неполярных. Растворимость никотина (не соли) в воде составляет 16 г на 1 литр, в ДМСО – 30 г/л, в этаноле и ДМФА – 50 г/л. Так же хорошо никотин растворяется в хлороформе и менее полярных растворителях. Это всё противоречит известному принципу: «Подобное растворяется в подобном – полярное в полярном, а неполярное в неполярном».

Другая особенность: потенциал ионизации (ПИ) азота в алкилзамещенных пиридинах – около 9 эВ, а азота в пирролидине 8 эВ, тем не менее, по литературным данным алкилируется по Меншуткину атом азота пиридина, что противоречит основам органической химии. В ходе реакции Меншуткина выделяют один стереоизомер, однако, как показано в докладе, должно образоваться 16 стереоизомеров, и т.д.

Не меньше особенностей в реализации зависимостей структура – активность. Так он имеет пассивный транспорт через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), природа которого неизвестна, хотя другие малые молекулы такой привилегии не имеют.

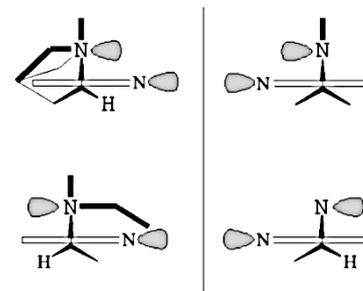
Мы предположили, что эта его особенность обусловлена уникальной способностью растворяться как в полярных, так и неполярных средах за счёт обратимого протонирования молекулы в кислой среде, с одной стороны, и за счёт конформационного перехода из полярной формы в неполярную во время транспорта через ГЭБ.

Учитывая структурно-динамическую сложность процесса в докладе рассмотрены теоретически возможные структурные варианты алкилирования, которые позволили выявить некоторые закономерности строения, присущие всем молекулам, имеющим пассивный транспорт через ГЭБ, в частности, изониазиду.

В докладе так же обсуждаются теоретические аспекты этих превращений, зависящих от структуры никотина. Последний существует в природе в виде двух энантиомеров, с преобладанием R - никотина, однако при алкилировании пирролидиниевого атома азота появляется ещё один асимметрический центр, что существенно усложняет состав реакционной смеси.

Рассмотрена конформационная подвижность молекулы никотина. В результате среди многочисленных конформеров выделяются два – с *цис*- и *транс*-расположением НЭП атомов азота двух гетероциклов, существенно различающихся по величине дипольного момента (рисунок). Именно этим объясняется уникальная растворимость никотина в полярных и неполярных растворителях.

Возможность конформационных переходов так же связана с изменением моментов инерции вращательного движения молекул. С этой целью нами были рассчитаны моменты инерции этих конформеров. Они оказались близкими, что снимает и ограничение по вращательной степени свободы.



СИНТЕЗ, РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 3-(ТИОАРИЛ)МАЛЕИМИДА

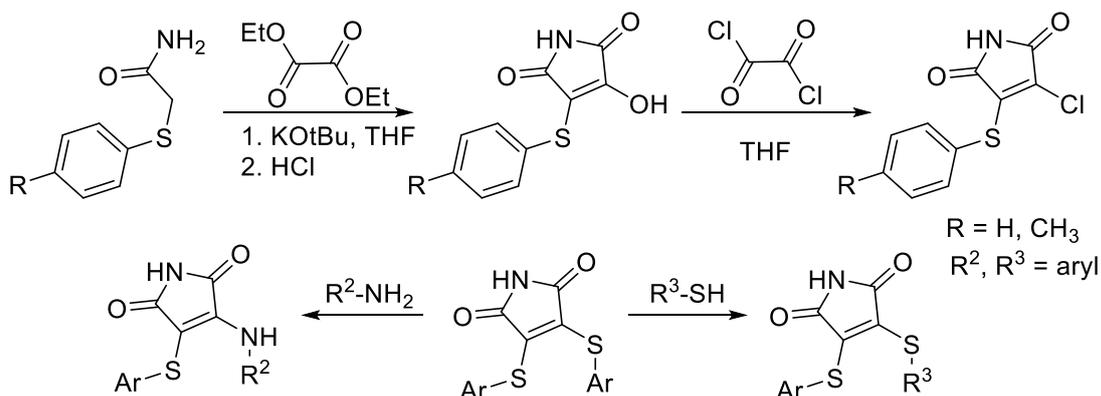
А.А. Панов

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф.Гаузе»

119021, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 11, стр. 1. 7745243@mail.ru

Среди производных малеимида были найдены вещества с разнообразной биологической активностью, однако поиск методов синтеза новых соединений продолжается. Нами были впервые получены производные 3-(тиоарил)-4-гидроксималеимида и 3-(тиоарил)-4-хлормалеимида, обладающие антибактериальной и противогрибковой активностью.

При изучении химических свойств родственных соединений было обнаружено, что 3,4-бис(тиоарил)малеимида реагируют с *N*- и *S*-нуклеофилами, давая продукты замещения. Подобная реакция, происходящая в живом организме, может существенно влиять на биологическую активность соединений.



Квантовохимические расчёты показали, что реакция замещения также возможна для 3-(индол-1-ил)-4-(тиоарил)малеимидов – соединений, обладающих антибактериальным эффектом и способных препятствовать возникновению множественной лекарственной устойчивости. Данные расчётов позволяют судить о реакционной способности, устойчивости в организме, и возможно, биологической активности новых соединений.

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда (проект №16-15-10300П)

1. Тренин А.С., Лавренов С.Н., Мирчинк Е.П., Исакова Е.Б., Бычкова О.П., Симонов А.Ю., Лакатош С.А., Цвигун Е.А. Новые биологически активные соединения в ряду производных 3-(индол-1-ил)-, 3-(*N*-аминоарил)- и 3-(*S*-тиоарил)малеимида // Антибиотики и химиотерапия – 2017 – Т. 62. – № 1-2. – С. 3-9.
2. Panov A.A., Lavrenov S.N., Simonov A.Y., Mirchink E.P., Isakova E.B., Trenin A.S *J. Antibiot.* **2019**, 72 (2), 122. DOI 10.1038/s41429-018-0122-3.
3. Panov A. A., Simonov A. Yu., Lavrenov S. N., Lakatos S. A., Trenin, A. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, 54, 103.

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ГРАНУЛ С РЕСВЕРАТРОЛОМ

М.И. Поддубная, Д.В. Криворотов, К.К. Мишин

Федеральное государственное унитарное предприятие «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» Федерального медико-биологического агентства (ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России)

Ресвератрол (3,4,5' – тригидроксистильбен – рис. 1) является мощным природным антиоксидантом и относится к классу фитоэстрогенов, родственных аналогичному гормону животных и человека. Он отвечает за защиту клетки растения от воздействия свободных радикалов, радиации, проникновения бактерий, вирусов и грибков. Вещество было впервые выделено в 1939 г. Доказано, что ресвератрол обладает иммуномодулирующими, антимикробными, антиканцерогенными, гепатопротекторными и противовоспалительными свойствами. Интерес к этому веществу возрос после 1992 г, когда было доказано его кардиопротекторное действие и способность уменьшать концентрацию фибриногена в крови и агрегацию тромбоцитов. Сложность использования ресвератрола заключается в том, что он имеет плохие технологические характеристики, неустойчив к воздействию факторов окружающей среды и обладает низкой биодоступностью, так как имеет низкую растворимость в биологических жидкостях и быстро выводится из организма. Поэтому в настоящее время актуальной остается задача улучшения технологических свойств и увеличения биодоступности ресвератрола.

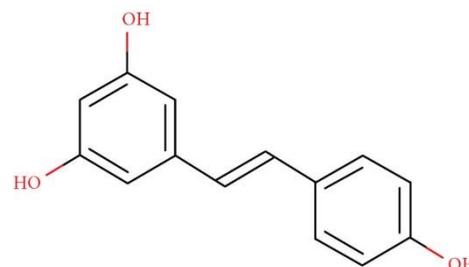


Рисунок 1

Целью первого этапа работы было исследование процесса получения гранул ресвератрола в установке псевдоожиженного слоя (далее – ПОС), исследование полученных образцов гранулята, а также выбор его оптимального состава и технологии. Для этого предварительно готовили сухие смеси активного вещества с различными носителями и их комбинациями. В качестве носителей были выбраны микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, крахмал кукурузный. Подготовленные смеси загружались в лабораторную установку ПОС, прогревали и через форсунку с помощью перистальтического насоса подавали гранулирующую жидкость. В качестве гранулирующей жидкости использовали суспензии, содержащие полимеры (гидроксипропилцеллюлозу, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон). Таким образом было получено 6 образцов гранулята, обладающих различными свойствами. Был проведен сравнительный анализ образцов по показателям внешний вид, сыпучесть, прессуемость, размер и форма гранул, фракционный состав и однородность. Для каждого образца был построен профиль высвобождения ресвератрола.

В результате исследования был выбран оптимальный состав и технология гранул ресвератрола в ПОС. Полученный гранулят однороден по фракционному составу (размер гранул составляет около 0,4 мм), обладает хорошими технологическими свойствами (сыпучестью и прессуемостью), также наблюдается значительное замедление высвобождения активного вещества по сравнению с другими образцами. Ресвератрол в форме гранул оптимален для получения таблетированной лекарственной формы, расфасовки по саше-пакетам или твердым желатиновым капсулам. При последующем покрытии гранул функциональной пленочной оболочкой можно снизить чувствительность ресвератрола к воздействию факторов внешней среды. При введении в состав гранул различных полимеров и поверхностно-активных веществ возможно увеличить биодоступность ресвератрола.

ПОИСК СОЕДИНЕНИЙ С АНТИВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ СРЕДИ МИЛЛИАРДА ЛЕКАРСТВЕННОПОДОБНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

***В.В. Поройков¹, Д.С. Дружиловский¹, Д.А. Филимонов¹, А.А. Веселовский¹, Л.А. Столбов¹,
П.В. Погодин¹, Д.А. Карасев¹, П.И. Савосина¹, Б.Н. Соболев¹, N.I. Tarasova², M.C. Nicklaus²***

*Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича,
Погодинская ул., дом 10, строение 8, Москва, 119121, Россия*

*²Chemical Biology Laboratory, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, National
Institutes of Health, Frederick, Maryland 21702, United States*

Целью настоящего исследования является разработка и практическое применение подхода к виртуальному скринингу потенциально обладающих антивирусной активностью веществ среди «Big Chemical Data», содержащих информацию о более чем одном миллиарде структурных формул лекарственноподобных соединений.

Виртуальный скрининг проводился в химических библиотеках, содержащих структурные формулы ранее синтезированных коммерчески доступных соединений (ZINC, AMS, Natural Compounds DB, IBS Natural, SWEETLEAD, WWAD, CAS Antiviral Set), а также «легко синтезируемых соединений», которые, наряду со структурными формулами молекул, содержали информацию об исходных реагентах и реакциях синтеза (Synthetically Accessible Virtual Inventory – SAVI). Общее число уникальных структурных формул в этих базах данных на момент проведения поиска составило около 1,5 миллиардов. С учетом числа дескрипторов, используемых для анализа взаимосвязей «структура-активность, а также дополнительной информации, содержащейся в этих базах данных, размерность химического пространства превышает десять в двенадцатой степени, что позволяет отнести их к категории «Больших данных».

Нами разработан трехстадийный алгоритм виртуального скрининга молекул, потенциально обладающих требуемой биологической активностью, включающий в себя: (1) поиск по сходству с «эталонными препаратами» на основе MNA и QNA дескрипторов; (2) отбор наиболее перспективных «кандидатов» с применением методов машинного обучения (компьютерные программы PASS и GUSAR); (3) верификация отобранных структур путем анализа их взаимодействия с мишенями методами молекулярного моделирования.

Применение этого алгоритма к библиотеке SAVI позволило выявить соединения с ранее установленной антиретровирусной активностью, информация о которых представлена в базе данных PubChem, и отобрать молекулы для синтеза и тестирования биологической активности. Были установлены соединения, согласно прогнозу, являющиеся ингибиторами протеазы и обратной транскриптазы ВИЧ-1, а также агонистами толл-подобных рецепторов (TLR) и стимуляторами генов IFN (STING), усиливающими врожденный и адаптивный иммунный ответ на вирусную инфекцию. Для четырех отобранных нами агонистов TLR-7 прогноз подтвержден экспериментом; изучение биологической активности других веществ продолжается.

В связи с пандемией коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 мы включились в поиск новых антикоронавирусных соединений в рамках Европейской инициативы «JEDI Grand Challenge against COVID-19». С применением разработанного нами и ранее апробированного алгоритма отобраны молекулы, согласно прогнозу, являющиеся ингибиторами 3CL-протеазы (Mpro), РНК-зависимой РНК-полимеразы (RDRP), папаин-подобной протеазы вируса (P1pro), а также участвующей в проникновении вируса в клетку трансмембранной сериновой протеазы 2 хозяина (TMPRSS2). Результаты переданы организаторам JEDI Grand Challenge для приобретения образцов отобранных химических соединений и их биологического тестирования.

Работа выполнена при поддержке проектов РФФИ № 17-54-30015-НИЗ_a и № 20-04-60285.

ВОЗМОЖНАЯ СВЯЗЬ МЕЖДУ МИКРОСТРУКТУРИРОВАНИЕМ И ЦИТОТОКСИЧНОСТЬЮ ИОННЫХ ЖИДКОСТЕЙ

А.В. Посвятенко^{1,2}, К.С. Егорова¹, В.П. Анаников¹

¹*Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва*

²*ФГБУ НМИЦ ДГОИ МЗ РФ, Москва*

sandra.posvjatenko@gmail.com

Явление микроstructuring, недавно обнаруженное в среде ионных жидкостей (ИЖ), в последнее время привлекает значительное внимание исследователей. Установлено влияние динамических нано- и микрогетерогенностей на физико-химические свойства ИЖ [1]. Однако возможная взаимосвязь между подобными структурами и биологической активностью соответствующих ИЖ до сих пор не изучалась.

Для исследования этого вопроса мы использовали следующий подход: водные растворы ИЖ рассматривались как смеси катионов и анионов. Если эти ионы не формируют специфических микроструктур, которые могут влиять на биологическую активность раствора, ее можно предсказать на основании активностей индивидуальных компонентов раствора, используя модель сложения концентраций (concentration addition model, CA). В противном случае экспериментально обнаруженные и предсказанные эффекты должны различаться.

Мы изучили цитотоксичность водных растворов отдельных коммерческих ИЖ (хлорида 1-этил-3-метилимидазолия, хлорида 1-бутил-3-метилимидазолия, хлорида 1-гексил-3-метилимидазолия, хлорида тетрабутиламмония, хлорида 1-бутилпиридиния, тетрафторбората 1-бутил-3-метилимидазолия, ацетата 1-бутил-3-метилимидазолия и гидросульфата 1-бутил-3-метилимидазолия), а также их бинарных смесей на клетках Colo 320HSR (карцинома толстой кишки человека). Большинство изученных смесей ИЖ проявило антагонистические эффекты. Полученные экспериментальные значения IC_{50} (полумаксимальная концентрация ингибирования) смесей ИЖ нельзя объяснить моделью сложения концентраций, что свидетельствует о наличии в среде неких взаимодействий, оказывающих влияние на цитотоксичность. Спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР) не выявила свидетельств присутствия в системах стабильных ионных пар. При помощи сканирующей электронной микроскопии удалось впервые продемонстрировать существование в бинарных смесях ИЖ гетерогенных водных структур, что, в свою очередь, позволило положить начало новому направлению исследований взаимосвязи между динамическим микроstructuring в среде ИЖ и цитотоксичностью этих соединений.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант №18-13-00116).

Литература

- [1] K.S. Egorova, E.G. Gordeev and V.P. Ananikov. 2017. Chem. Rev., 117(10): 7132 – 7189.
[2] K.S. Egorova, A.V. Posvyatenko, A.N. Fakhrutdinov, A.S. Kashin and V.P. Ananikov. 2020. J. Mol. Liq., 297: 111751.

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ S-, O-, N-, F-СОДЕРЖАЩИЕ МОНОТЕРПЕНОИДЫ

*С.А. Рубцова¹, Д.В. Судариков¹, С.В. Пестова¹, Е.С. Измestъев¹, Ю.В. Гырдымова¹,
О.М. Лезина¹, О.Н. Гребёнкина¹, Н.О. Ильченко¹, С.Н. Субботина¹, О.Г. Шевченко²,
А.В. Кучин¹*

¹Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН,
167000, Россия, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, д. 48
rubtsova-sa@chemi.komisc.ru

²Институт биологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН,
167982, Россия, г. Сыктывкар, ул. Коммунистическая, д. 28

Монотерпеноиды представляют интерес как первичные источники хиральности и перспективные биологически активные вещества и их предшественники [1–3]. Поэтому, актуальным является функционализация монотерпеноидов для получения полусинтетических кислород-, сера-, галоген- и азотсодержащих производных и изучение их биологической активности.

В докладе обсуждаются аспекты синтеза, стереохимии и биологической активности новых синтезированных S-, O-, N-, F-содержащих производных монотерпеноидов. Разработаны методы синтеза терпеновых монофункциональных тиолов ментановой, пинановой, карановой и борнановой структур, а также тиолов, содержащих в терпеновом скелете гидроксильную, кето- и трифторметильную группы.

На основе моно-, и полифункциональных монотерпеновых тиолов синтезированы новые сульфиды, дисульфиды, тиосульфиды, тиосульфаты, сульфохлориды, сульфонамиды, сульфенимины, содержащие гетероциклические, углеводные и фторсодержащие фрагменты. Установлены стереохимические закономерности асимметрического синтеза и окисления сульфанилсодержащих субстратов в зависимости от природы терпенового фрагмента, вида и положения заместителей. В результате проведения скрининга полученных соединений на антибактериальную, противогрибковую, антиоксидантную и мембранопротекторную активности выявлены некоторые закономерности структура-биологическая активность.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 19-03-00951_a) с использованием оборудования ЦКП «Химия» Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН. Исследования мембранопротекторной и антиоксидантной свойств соединений проводились в ЦКП «Молекулярная биология» ИБ ФИЦ Коми НЦ УрО РАН.

Литература

- [1] L.E. Nikitina, N.P. Artemova, V.A. Startseva, I.V. Fedyunina, V.V. Klochkov, Biological Activity of S-Containing Monoterpenoids, *Chem. Nat. Compd.* 53 (2017) 811–819.
- [2] N.F. Salakhutdinov, K.P. Volcho, O.I. Yarovaya, Monoterpenes as a renewable source of biologically active compounds, *Pure Appl. Chem.* 89 (2017) 1105–1117.
- [3] Y. Oshima, H. Kikuchi, Developments toward the Production of Diverse Natural-Product-Like Compounds: Diversity-Oriented Synthesis and Diversity-Enhanced Extracts, *Heterocycles.* 96 (2018) 1509.

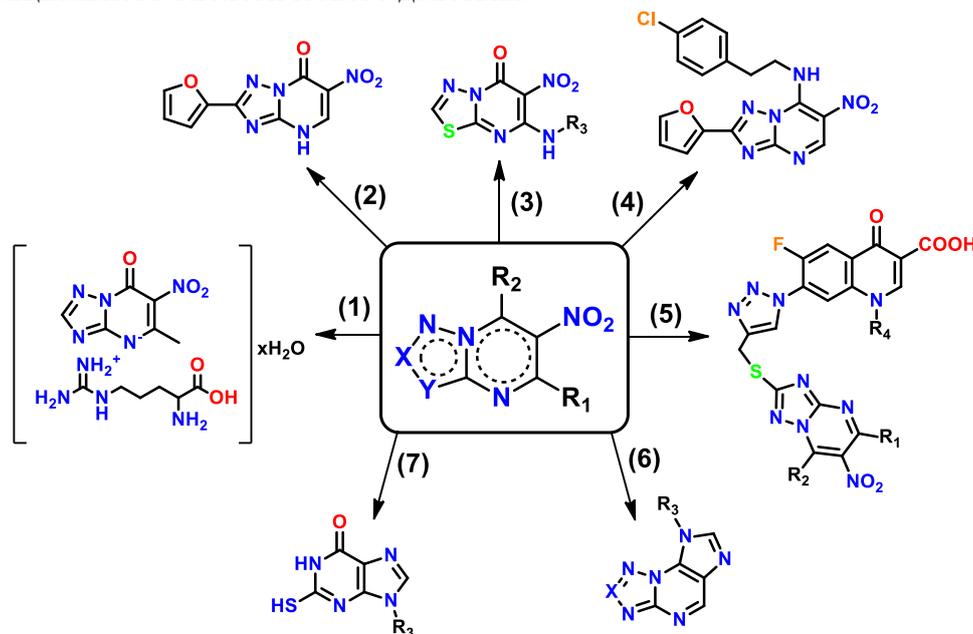
НИТРОАЗОЛОПИРИМИДИНЫ С МОСТИКОВЫМ АТОМОМ АЗОТА – ПРИВИЛЕГИРОВАННЫЙ КЛАСС ГЕТЕРОЦИКЛОВ В МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ

К.В. Саватеев, В.В. Федотов, С.К. Котовская, В.Л. Русинов

^a Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, 620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19.

i-krafttt@yandex.ru

Исследователи, работающие в области медицинской химии, стараются избегать использования соединений, содержащий нитрогруппу, поскольку этот функциональный фрагмент считается токсикофорным. С другой стороны, ранее было показано, что нитроазолотриазины проявляют высокую противовирусную активность вкупе с крайне низкой токсичностью [1a,b]. Логично предположить, что соответствующие нитроазолопиримидины, как структурные аналоги, могут также являться ценными молекулами с полезной биологической активностью. Нами была разработана синтетическая методология ведущая к получению соответствующих нитроазолопиримидинов на основе коммерчески доступных реагентов, а также возможности их дальнейшей структурной модификации для расширения спектра потенциального биологического действия.



В результате этих работ было показано, что синтезированные гетероциклы обладают противовирусным действием (демонстрируя при этом низкую токсичность) [2a] (1), противосептическим эффектом *in vivo* [2b] (2), антигликирующим действием, что может быть полезно при борьбе с сахарным диабетом 2-го типа [2c] (3), а также данные молекулы являются близкими структурными аналогами эффекторов аденозиновых рецепторов (4). Кроме того, полученные нитроазолопиримидины могут быть использованы в качестве предшественников к получению аномальных нуклеозидов пуринового ряда региоспецифичным способом (7), а также химерных соединений с потенциальным двойным механизмом биологического действия (5) или трициклических производных (6), которые можно рассматривать как аналоги известных ингибиторов аденозиновых рецепторов.

Работа была выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 18-03-00787) и Российского научного фонда (грант № 20-13-00142).

Литература

- [1]: а) Патент РФ №2612300, б) Патент РФ №2536874;
 [2]: а) Патент РФ №2529487, б) К.В. Savateev et al. / Russ. J. Bioorg. Chem. // 2017 – 43(4) – 421-428, с) К. Savateev, et al. / Eur. J. Med. Chem. // 2020 – 185(1) – 111808.

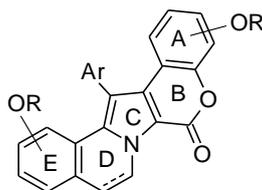
НОВЫЕ СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К 3,4-ДИАРИЛПИРРОЛЬНОМУ ЯДРУ ЛАМЕЛЛАРИНОВ

Д.А. Русанов^{a,b}, Е.А. Сильянова,^a А.В. Самет,^a В.В. Семёнов^a

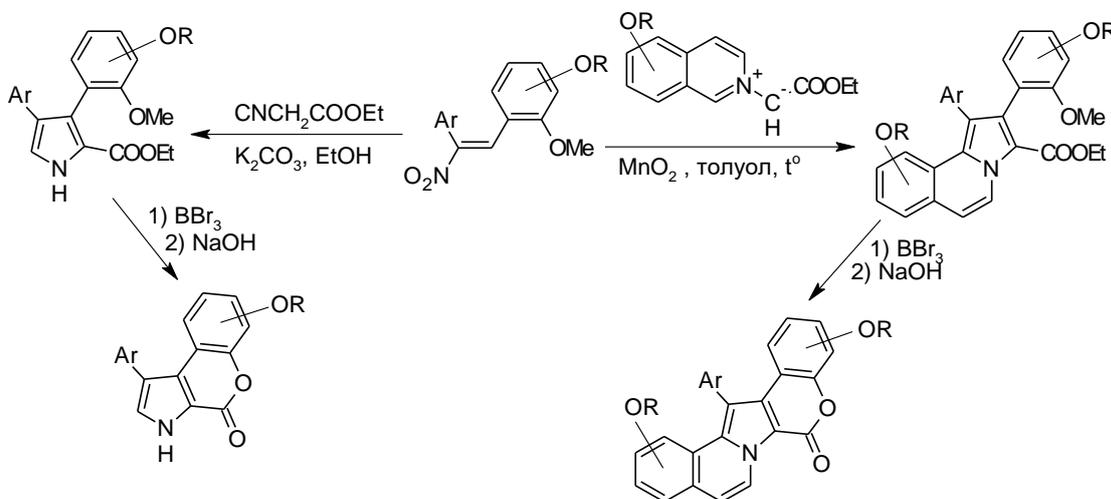
^a Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва. E-mail: sametav@ioc.ac.ru

^b Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва.

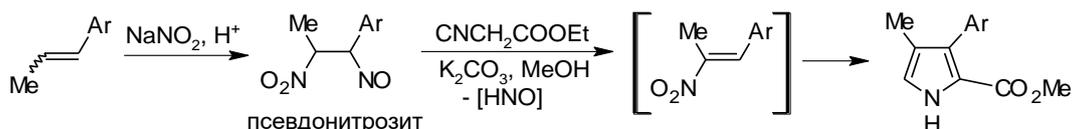
Ламелларины – важный класс природных соединений, выделяемых из морских организмов и обладающих высокой и разнообразной биологической активностью. В основе их структуры лежит конденсированное пентациклическое ядро с гидроксид- и/или алкоксид-заместителями в бензольных кольцах.



Пирролокумариновый ABC-фрагмент ламелларинов синтезирован по реакции Бартона-Зарда нитростильбенов с алкилизотиоцианоацетатами. Образующиеся при этом диарилпиррол-2-карбоксилаты под действием BBr_3 подвергаются O-деметилированию с последующей лактонизацией, причём реакция с 1 экв. BBr_3 приводит к селективному O-деметилированию *орто*-OMe группы, не затрагивая при этом других алкокси-групп в молекуле [1]. В то же время, диполярное [3+2] циклоприсоединение изохинолиниевых илидов к тем же нитростильбенам в присутствии окислителя приводит к формированию пирролоизохинолинового CDE-фрагмента и далее – «полного» пентациклического ламелларинового ядра.



Рассмотрен также подход, основанный на использовании в реакции Бартона-Зарда в качестве своего рода «скрытых нитроалкенов» т.н. псевдонитрозитов – продуктов присоединения N_2O_3 по C=C связи пропенилбензолов [2].



Работа выполнена при поддержке гранта РФФ 18-13-00044

1. E. A. Silyanova, A. V. Samet, L. K. Salamandra, V. N. Khurstalev, V. V. Semenov, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 2093.
2. D. A. Rusanov, A. B. Myshlyavtsev, E. A. Silyanova, A. V. Samet, V. V. Semenov, *Mendeleev Commun.*, **2020**, 30, 485.

ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ В ФОРМИРОВАНИИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА

Н.Ю. Самодурова, Д.А. Атякшин

НИИ экспериментальной биологии и медицины, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко

Впервые *helicobacter pylori* была описана более 130 лет назад польским профессором Валерием Яворским. К настоящему времени инфицированность *helicobacter pylori* составляет не менее половины человеческой популяции. Колонизация и длительное инфицирование *helicobacter pylori* в желудке человека почти всегда приводит к хроническому гастриту, язвенной болезни или опухоли желудка (Caruso, R. A. Et al., 2011; Hooi, J. Et al., 2017). В регуляции функциональной активности иммунокомпетентных клеток и соединительной ткани, в том числе слизистой оболочки желудка, принимают активное участие тучные клетки (ТК), выполняя мониторинг большинства ключевых параметров клеточного микроокружения (Krystal-Whittemore M., Dileepan K.N., Wood J.G., 2016; Atiakshin D.A. et al., 2017). Инфильтрация тучных клеток увеличивается в очаге воспаления (Moorchung, N. Et al., 2006). ТК в настоящее время признаны регуляторными и эффекторными клетками иммуногенеза, обладающими способностью реагировать на большое разнообразие раздражителей и выделять биологически активные продукты с провоспалительными, противовоспалительными и/или иммуносупрессивными свойствами. ТК играют важную роль в иммуноглобулин-опосредованном аллергическом воспалении, а также участвуют в различных заболеваниях, таких как воспаление желудочно-кишечного тракта, функциональные желудочно-кишечные расстройства, инфекции, аутоиммунные заболевания, атеросклероз и канцерогенез (Vliagoftis H. Et al., 2005), а также при нервно-психических состояниях (Kempuraj D., Selvakumar G.P. et al., 2017). Являясь одной из основных провоспалительных клеток, роль ТК и основное их значение в области инфекции *helicobacter pylori* до настоящего времени изучены не достаточно.

Образцы биоптатов желудка были собраны у больных, инфицированных *helicobacter pylori*, и неинфицированных добровольцев, которым была проведена эзофагогастродуоденоскопия в связи с диспептическими симптомами. Образцы тканей заливали парафином, и готовили срезы толщиной 5 мкм. Для иммуногистохимического окрашивания в качестве первичных антител использовали моноклональные кроличьи антитела к *Helicobacter pylori* (# ab210851, разведение 1:2000), и моноклональные мышьиные антитела к триптазе (#ab2378, разведение 1:2000). В качестве вторичных антител использовались козы антимышьиные антитела #AS-M1-HRP и козы антикроличьи антитела #AS-R1-HRP, визуализация которых проводилась реагентом ImmPACT™ DAB Peroxidase Substrat Kit (#SK-4105). Ядра докрашивали гематоксилином Майера. При двойном иммуномаркировании для детекции первичных антител использовали вторичные антитела Goat Anti-Mouse IgG H&L (#ab97035), конъюгированные с Alexa Fluor 488, и Goat Anti-Rabbit IgG H&L (#ab150077), конъюгированные с Cy3. Полученные микропрепараты изучены на исследовательском микроскопе Axio Imager.A2 (Zeiss, Германия).

В исследуемом материале с помощью морфометрического анализа обнаружили корреляцию между присутствием *helicobacter pylori* и количеством тучных клеток в слизистой оболочке желудка. Как правило, инфицирование *helicobacter pylori* приводило к возрастанию численности популяции тучных клеток в слизистой оболочке желудка, а также возрастанию их секреторной активности, в том числе специфической протеазы триптазы. Множественное иммуномаркирование показало солоколизацию значительного количества *helicobacter pylori* и тучных клеток, в некоторых случаях выявляется непосредственное контактирование. Отмечается активная экспрессия триптазы во внеклеточный матрикс в непосредственной близости с *helicobacter pylori*, что требует дальнейшего изучения. Обсуждаются вопросы значения тучных клеток в обеспечении резистентности слизистой оболочки желудка при инфицировании *helicobacter pylori*.

УСИЛЕНИЕ АНТИПРОЛИФЕРАТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ДОКСОРУБИЦИНА АКТИВАТОРОМ ПИРУВАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ ДИХЛОРАЦЕТАТОМ НАТРИЯ НА ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ

Е.Д. Свешникова, Д.С. Степанова, Н.Л. Шимановский

*ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ,
117997 г. Москва, ул. Островитянова, д. 1., Российская Федерация*

Как известно, одной из возможностей повышения противоопухолевого действия цитостатиков является нормализация соотношения гликолиза и окислительного фосфорилирования в опухолевых клетках, которое повышается при малигнизации. Существует предположение, что для этой цели можно использовать натриевую соль галогензамещенной карбоновой кислоты дихлорацетат натрия (ДХА) – нетоксичное, хорошо растворимое в воде вещество, массой 151 г/моль, обладающее бактериостатической активностью и способностью к активации пируватдегидрогеназы, приводящей к отмене эффекта Варбурга, характерного для опухолевых клеток. Предполагаемое переключение энергетического метаболизма опухолевой клетки с гликолиза на окислительное фосфорилирование может повысить её чувствительность к цитостатическим препаратам. Для проверки этого предположения в представленной работе было изучено действие комбинации дихлорацетата натрия с цитостатиками винкристином, доксорубицином, этопозидом и цисплатином на выживаемость опухолевых клеток различных линий.

Материалы и методы. В работе использовались цитостатики доксорубицина гидрохлорид в виде лиофилизата (Тева, Израиль), винкристина сульфат в виде водного раствора (Тева, Израиль), этопозид в виде водного раствора (Тева, Израиль), цисплатин в виде водного раствора (Тева, Израиль) и порошок натриевой соли дихлоруксусной кислоты (Sigma Aldrich), а так же клеточные культуры: HeLa, MCF-7, MCF-7/R, MDA-MB-231, Hep-2, Hep alexander, Hep G2, KT-21 K562, K562/iS9 и $MeF^{flox/flox}$. Культивирование клеток осуществлялось по стандартной методике в стерильных условиях. Для определения цитотоксической или антипролиферативной активности исследуемых соединений использовали МТТ-тест. Среднюю ингибиторную концентрацию IC_{50} рассчитывали в программе Excel по формуле: $IC_{50} = a + b * \arctg(1 + (d-1)/2c)$. Оценку синергизма проводили методом Чу-Талалаи, где результатом был расчет индекса комбинирования CI.

Результаты. Выявлено достоверное усиление цитотоксических свойств доксорубицина под действием ДХА в концентрации 100 мкМ и не выявлено усиление ДХА антипролиферативной активности цисплатина, винкристина и этопозиды на клетках линии HeLa. ДХА так же усиливал цитотоксический эффект доксорубицина на линиях MCF-7, MCF-7/R, MDA-MB-231, Hep-2, Hep alexander, Hep G2, KT-21, K562 и K562/iS9 и не оказывал влияния на IC_{50} доксорубицина при изучении действия комбинации на здоровых фибробластах $MeF^{flox/flox}$. ДХА как одиночное вещество не проявлял цитотоксических свойств в физиологическом диапазоне концентраций как фенотипически здоровых фибробластах линии $MeF^{flox/flox}$, так и на всех исследуемых опухолевых клеточных линиях.

Выводы. Выявлена новая перспективная противоопухолевая комбинация доксорубицина и дихлорацетата натрия, обладающая большей цитотоксичностью, чем одиночные вещества, и избирательностью действия в отношении опухолевых и фенотипически здоровых клеток. Дальнейшие исследования на протеомном и геномном уровне будут направлены на изучение механизмов цитотоксичности данной комбинации.

Работа выполнена при частичной поддержке РФФИ (проект № 19-015-00195).

ИОННЫЕ ЖИДКОСТИ В МЕДИЦИНЕ**М.М. Сейткалиева, К.С. Егорова, В.П. Анаников***Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, 119991 Москва, Ленинский пр-т, д. 47**E-mail: s_marina@ioc.ac.ru*

Низкая растворимость и как следствие низкая биодоступность лекарственных препаратов, а также возможность полиморфизма их твердых форм являются серьезными проблемами современной фармацевтики. Большую важность приобретают новые стратегии, позволяющие увеличить растворимость активных веществ и обеспечить их перевод в эффективные фармацевтические композиции. Использование ионных жидкостей в медицине перспективно с точки зрения нескольких важных задач разработки лекарств и их применения.

Ионные жидкости (ИЖ) представляют собой соли с низкой температурой плавления, обладающие уникальными физико-химическими и биологическими свойствами, которые связаны с особенностями их микро- и наностроения [1]. Работы по изучению токсичности ионных жидкостей продемонстрировали возможность их применения в биотехнологии и медицине. Благодаря исключительной сольватирующей способности ИЖ растворяют соединения различной природы, сохраняя в течение долгого времени их специфические свойства, в том числе биологическую активность [2,3,4]. ИЖ растворяют плохо растворимые лекарственные средства, усиливая проникновение лекарств через физиологические барьеры для повышения терапевтической эффективности, проявляют противомикробную, противогрибковую и противовирусную активность [5]. Возможность изменять свойства ИЖ, используя различные комбинации анионов и катионов, позволяет получать соединения со строго заданными индивидуальными характеристиками, например, с агентами, потенциально увеличивающими клеточную проницаемость (такими как аминокислоты), с различными противоионами [6]. Большое внимание уделяется возможности применения ИЖ в качестве компонентов лекарств и систем доставки на их основе. Биологически активная молекула может быть присоединена к одному из ионов ИЖ с помощью ковалентной связи с сохранением своей активности или внедрена в состав ИЖ как один из ее компонентов (катион или анион). Также в одной молекуле можно сочетать несколько биологически активных молекул, которые вводятся разными способами, при этом получают препараты двойного назначения. Данная стратегия использования активных фармацевтических ингредиентов в ионно-жидкостной форме (АФИ-ИЖ) позволяет эффективно решить проблему низкой водной растворимости и полиморфизма. Соответствующие АФИ-ИЖ представляют собой масла при физиологических температурах и обладают хорошей растворимостью в воде, а также проявляют биологическую активность, сравнимую с активностью исходных лекарств [4].

Работы по данному направлению частично поддержаны Российским научным фондом (грант №20-63-47058).

[1] Azov V.A., Egorova K.S., Seitkalieva M.M., Kashin A.S., Ananikov V.P. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47, 1250.

[2] Seitkalieva M.M., Grachev A.A., Egorova K.S., Ananikov V.P. *Tetrahedron* **2014**, 70, 6075.

[3] Seitkalieva M.M., Kashin A.S., Egorova K.S., Ananikov V.P. *Sep. Purif. Technol.* **2018**, 196, 318.

[4] Egorova K.S., Seitkalieva M.M., Posvyatenko A.V., Khrustalev V.N., Ananikov V.P. *ACS Med. Chem. Lett.* **2015**, 6(11), 1099.

[5] Egorova K.S., Gordeev E.G., Ananikov V.P. *Chem. Rev.* **2017**, 117(10), 7132.

[6] K.S. Egorova, M.M. Seitkalieva, Posvyatenko A.V., Ananikov V.P. *Toxicol. Res.*, **2015**, 4, 152.

АНТИМИКРОБНАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ: МЕХАНИЗМЫ И ПУТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ

С.В. Сидоренко

Детский научно-клинический центр инфекционных болезней

К антибактериальным препаратам (антибиотикам в широком смысле) относят соединения, подавляющие жизнедеятельность прокариотических возбудителей инфекционных болезней в концентрациях намного меньших, чем вызывающие токсические эффекты в организме хозяина-эукариота. При разнообразии биохимических механизмов резистентности (ферментативная инактивация, модификация мишени действия, эффлюкс и др.) выделяют две основные группы генетических механизмов: мутации в собственном геноме и приобретение генов резистентности в результате горизонтального переноса. Основным, но не единственным источником генов резистентности в окружающей среде являются микроорганизмы-продуценты антибиотиков, геномы которых практически неизбежно содержат соответствующие гены. Совокупность генов резистентности в отдельных экологических нишах или на глобальном уровне определяют, как «резистом». Размер и разнообразие глобального резистома оценить сложно. Гены, определяющие устойчивость к антибиотикам, как правило, удается выявить в окружающей среде еще до начала массового применения этих препаратов в медицинской практике.

Кроме формирования резистентности у бактерий есть и другие механизмы противодействия антибиотикам, такие как толерантность и персистенция, проявляющиеся в появлении у бактерий устойчивости к бактерицидному действию антибиотиков при сохранении чувствительности к ингибирующему. Эти явления долгое время были вне сферы внимания исследователей поскольку при использовании стандартного метода определения минимальных подавляющих концентраций антибиотиков толерантные/персистентные бактерии не отличимы от чувствительных, для их выявления необходимо оценивать скорость отмирания бактерий под действием антибиотиков. Бактерии относят к толерантным, если вся популяция устойчива к бактерицидному действию антибиотика и как персистентные, если устойчивость проявляет только часть популяции. Механизмы формирования толерантности/персистенции разнообразны и еще мало изучены, хорошо известно лишь то, что такие бактерии метаболически практически не активны. Так, к толерантности приводят мутации, приводящие к удлинению лаг-фазы роста бактериальной популяции.

Оценивая перспективы преодоления резистентности и толерантности, следует признать, что с эволюционной точки зрения создание средств, воздействующих на возбудителя инфекции, к которым не могла бы формироваться резистентность, несмотря на периодически появляющиеся сообщения об успехах в этой области, крайне мало вероятно. Для предотвращения формирования резистентности необходимы препараты, которые бы остановили или замедлили эволюцию, теоретически это частично возможно, например, при блокаде горизонтального переноса генов. Более реалистичный подход — это разработка препаратов, действующих одновременно на несколько мишеней. К таким соединениям, например, относится тейксобактин, ингибирующий биосинтез пептидогликана и тейхоевых кислот, в стандартных экспериментах получить устойчивость к нему не удастся. Интересной и перспективной мишенью является бактериальная протеаза Clp, модуляция ее активности вызывает как прямое бактерицидное действие, так и снижение вирулентности бактерий. Очевидно, что поиск соединений с новыми механизмами действия — это наиболее перспективный, но наиболее дорогостоящий путь сдерживания резистентности.

Поскольку фармацевтическая промышленность в настоящее время финансирует разработку новых антибиотиков в явно недостаточном объеме возникает необходимость во внедрении в клиническую практику стратегии разумного и ограниченного применения этих препаратов (antimicrobial stewardship), что может снизить скорость формирования и распространения резистентности.

ОЦЕНКА ПРОТИВОГРИППОЗНОЙ АКТИВНОСТИ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ФУЛЛЕРЕНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

Е.О. Синегубова¹, А.В. Жиленков², О.А. Краевая^{3,2}, И.И. Воронов², П.А. Трошин^{3,2}, В.В. Зарубаев¹

¹ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия; ²Институт проблем химической физики РАН, Черноголовка, Россия; ³Сколковский институт науки и технологий, Москва, Россия

Разработка лекарственных средств для лечения вирусных инфекций и преодоления лекарственной устойчивости является важным предметом исследований. Широкое распространение резистентных штаммов гриппа свидетельствует о необходимости непрерывного поиска новых стратегий развития препаратов с улучшенными противовирусными свойствами, более высоким уровнем безопасности и лучшей переносимостью.

Мы полагаем, что фуллерены могут быть перспективными соединениями для разработки новых противогриппозных препаратов. Их уникальная углеродная клеточная структура в сочетании с огромными возможностями химической функционализации делают их потенциальными терапевтическими агентами. Возможность применения фуллеренов в биологии и медицине привлекает все большее внимание, несмотря на низкую растворимость углеродных сфер в физиологических средах. Исследование спектра биологической активности становится возможным при ковалентном присоединении к каркасу фуллерена аддендов с полярными сольбилизирующими группами. Некоторые производные фуллерена проявляют ингибирующую активность в отношении обратной транскриптазы вируса иммунодефицита человека и РНК-полимеразы вируса гепатита С, что позволяет рассматривать их в качестве потенциальных кандидатов для создания новых перспективных противовирусных средств.

В работе изложены результаты скринингового исследования противогриппозной активности химических соединений на основе фуллеренов и их производных, синтезированных с использованием реакций хлорфуллеренов с различными С-, N-, и S-нуклеофилами. Эксперименты проводили на перmissive культуре клеток MDCK с использованием вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1). Вирус культивировали в течение 72 ч в присутствии исследуемых соединений в диапазоне концентраций 4–300 мкг/мл, после чего определяли инфекционность вирусного потомства и оценивали цитотоксичность исследуемых веществ при помощи титрования вируса в клетках и МТТ-теста, соответственно. На основании полученных данных рассчитывали 50 % цитотоксическую концентрацию (CC₅₀), 50 % ингибирующую концентрацию (IC₅₀) и индекс селективности (SI) – отношение CC₅₀ к IC₅₀ для каждого вещества. Соединения, имевшие SI 10 и выше, считали перспективными для дальнейшего изучения.

Всего было исследовано 77 производных фуллеренов, которые отличались структурой сольбилизирующих аддендов. Токсичность данных соединений варьировала в широких пределах от 300 до 1,1 мкг/мл. Низкую токсичность имели соединения с короткими (C2-C3) и длинными (C8) жирнокислотными радикалами. Соединения с промежуточной длиной радикалов (C4-C6) оказались более чем на порядок более токсичными. Замена вторичного азота на третичный в структуре аминокислотных производных фуллерена повышала токсичность соединений. Соединения, содержащие тиофеновые фрагменты, проявляли противовирусную активность, однако были более токсичны по сравнению с другими активными соединениями. Выраженным противовирусным действием и минимальной токсичностью обладали 11 из исследуемых соединений (14,3 %). Наибольшую активность (CC₅₀>300 мкг/мл, IC₅₀=6,3 мкг/мл, SI=48) продемонстрировало производное с присоединенными остатками калиевой соли бета-аланина. Таким образом, данное исследование представляет собой начальный этап изучения фуллеренов и их производных в качестве противовирусных лекарственных средств и позволяет сделать вывод о наличии фармакологических перспектив у 11 соединений-лидеров.

Результаты получены при поддержке Российского научного фонда (проект № 19-13-00411).

МУЛЬТИМОДАЛЬНАЯ ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

**М.А. Сироткина¹, Е.В. Губарькова¹, А.А. Плеханов¹, С.С. Кузнецов¹, А.А. Мусеев²,
В.Ю. Зайцев², Е.В. Загайнова¹, Н.Д. Гладкова¹**

¹ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Нижний Новгород, Россия);

²Институт прикладной физики РАН (Нижний Новгород, Россия)

Мультимодальная оптическая когерентная томография (ОКТ) – новейший метод визуализации биоткани – дает возможность исследовать интересующую ткань на предмет структуры, функционального состояния, механических и оптических свойств. Получение большого набора 3D данных с применением методов машинного обучения позволяет использовать технологию оптической когерентной томографии в повседневной клинической практике в нейрохирургии, онкологии, полостной хирургии, гинекологии и других областях медицины.

ОКТ – неинвазивная визуализация, позволяющая получать объемные изображения подповерхностных тканей с пространственным разрешением 10-20 мкм на глубину 1-2 мм без использования контрастирующих средств в режиме реального времени. На основе ОКТ получают поляризационно-чувствительные, эластографические (характеризующие упругие свойства тканей) и ангиографические (кровеносных и лимфатических сосудов) изображения.

Метод ОКТ ангиографии показал высокую эффективность в оценке раннего ответа опухоли на фотодинамическую терапию (ФДТ) как в эксперименте на мышинной опухолевой модели рака толстой кишки СТ26, так и на базально клеточном раке кожи. Метод ОКТ ангиографии чувствителен к изменению перфузии и не визуализирует сосуды без кровотока. В результате ФДТ в сосудах опухоли происходит стаз и тромбоз, приводящие к полной остановке кровотока. На основе этого был сформулирован предиктор эффективности ФДТ: полное необратимое исчезновение кровеносных сосудов на ОКТ ангиографических изображениях опухоли через 24 часа после воздействия во всех случаях приводит к хорошему клиническому исходу [1,2].

Использование компрессионной оптической когерентной эластографии для мониторинга эффективности химиотерапии и таргетной терапии мышинного рака толстой кишки СТ26 и мышинного рака молочной железы 4Т1 показало высокую чувствительность метода к изменению микроструктуры опухоли, в том числе к появлению периваскулярных отеков, скоплению дистрофических клеток и некроза с разрешением 40-50 мкм в реальном времени [3,4]. Была продемонстрирована универсальность методов ОКТ ангиографии и ОКТ эластографии и высокая корреляция с гистологическими данными.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда, соглашение № 18-75-10068.

Литература

1. Sirotkina M.A., *et al.* Accurate early prediction of tumour response to PDT using optical coherence angiography. *Scientific Reports*. 2019 9:6492
2. Gubarkova E.V., *et al.* Optical coherence angiography for pre-treatment assessment and treatment monitoring following photodynamic therapy: a basal cell carcinoma patient study. *Scientific Reports*. 2019 9:18670
3. Plekhanov A.A., *et al.* Histological validation of in vivo assessment of cancer tissue inhomogeneity and automated morphological segmentation enabled by Optical Coherence Elastography. *SciRep*. 2020 (in press)
4. Sirotkina M.A., *et al.* In vivo assessment of functional and morphological alterations in tumors under treatment using OCT-angiography combined with OCT-elastography. *Biomedical optics express* 2020 11, 1365-1382.

ВЛИЯНИЕ КОМПОЗИЦИИ ПРОИЗВОДНОГО МЕТИЛОВОГО ЭФИРА ФЕНИБУТА И L-АРГИНИНА НА ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ КРЫС ПОСЛЕ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Ю.А. Смольнякова, Л.Е. Бородкина

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Кафедра фармакологии и фармации Института НМФО*

Введение. Хроническая алкогольная интоксикация сопровождается диффузной мышечной гипотонией, нарушением моторной функции, которая проявляется в снижении локомоторной активности и физической работоспособности. В настоящий момент недостаточно средств для коррекции последствий алкогольной интоксикации, в связи с этим поиск их является актуальным.

Цель исследования – изучение влияния композиции метилового эфира фенибута и L-аргинина (соединение РГПУ-260) на физическую работоспособность животных после хронической алкогольной интоксикации.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на 65 белых крыс-самках, полученных из питомника «Столбовая». Хроническую алкогольную интоксикацию (ХАИ) моделировали путем замены питьевой воды на 95% этиловый спирт, подслащенный сахарозой (50 г на литр) в течение 6 месяцев. Были сформированы группы животных: интактная; контрольная - ХАИ+физ. Р-р; опытная –ХАИ+РГПУ-260, в дозе 25 мг/кг; опытная – ХАИ+фенотропил, в дозе 25 мг/кг. Исследуемые препараты и физ. Р-р. Вводили внутривентриально один раз в день в течение двух недель после окончания алкоголизации. Для изучения физической работоспособности использовали тест «вынужденное плавание с грузом», регистрировали длительность плавания животных с грузом 10% от массы тела до момента утомления (животное не всплывало на поверхность воды в течение 30 с). Статистическую обработку данных проводили с использованием t-критерия Стьюдента и критерия Ньюмана-Кейлса.

Результаты и обсуждение. У алкоголизованных животных контрольной группы наблюдалось снижение физической работоспособности, о чем свидетельствует уменьшение на 20% ($p < 0,05$) длительности плавания по сравнению с интактной группой. У животных, получавших соединение РГПУ-260, продолжительность плавания была на 45% ($p < 0,05$) выше по сравнению с контрольной группой. Исследуемое соединение по эффективности превосходило препарат сравнения фенотропил.

Выводы. Соединение РГПУ-260 способствует увеличению физической работоспособности у животных после хронической алкогольной интоксикации в тесте «вынужденное плавание с грузом».

СИНТЕЗ КАТИОННЫХ АМФИФИЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ОСНОВЕ ДОСТУПНЫХ МОНОТЕРПЕНОИДОВ В КАЧЕСТВЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВОВИРУСНЫХ АГЕНТОВ

А.С. Соколова¹, Д.В. Баранова¹, В. Путилова^{1,2}, О.И. Яровая^{1,2}, Д.Н. Щербаков³,
Е.Д. Мордвинова^{1,3}, Н.Ф. Салахутдинов^{1,2}

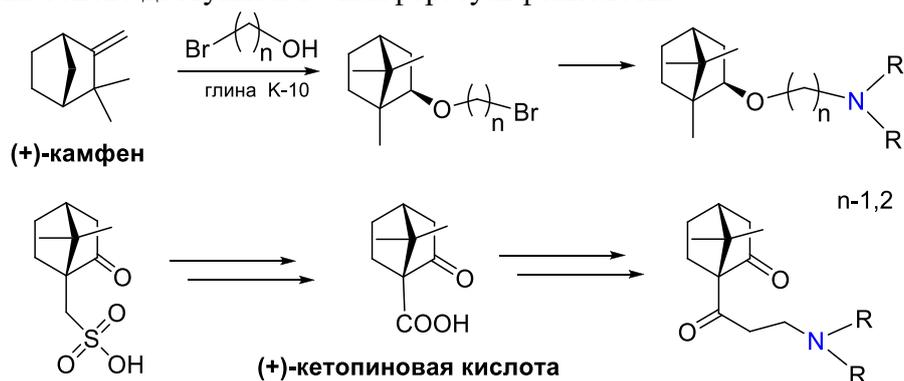
¹Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН,
630090, Россия, г. Новосибирск, пр. Лаврентьева 9

²Новосибирский государственный университет, 630090, Россия, г. Новосибирск, ул. Пирогова 1

³ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора

E-mail: asokolova@nioch.nsc.ru

В последние годы, усиливающиеся вспышки новых, вновь возникающих и намерено возникающих вирусных заболеваний угрожают здоровью людей и экономической стабильности во всем мире. Появляются новые возбудители, ранее не отмечавшиеся среди населения, а некоторые давно известные болезни начали проявлять неожиданный рост заболеваемости и обнаруживать тенденцию к расширению нозоареалов. Такие новые и вновь возвращающиеся болезни получили название эмерджентных инфекций. Примером может служить периодические вспышки кори, лихорадки Эбола и Марбург и наконец, глобальная пандемия коронавирусной инфекции COVID-19. На сегодняшний день для лечения пациентов инфицированных эмерджентными вирусами нет специфических препаратов, за редким исключением. Поэтому разработка эффективных противовирусных агентов, в том числе в отношении эмерджентных вирусных инфекций является актуальной задачей медицинской химии. Целью данной работы является синтез катионных амфифильных производных включающих 1,7,7-триметибицикло[2.2.1]гептановый остов для изучения их ингибирующей активности в отношении различных вирусных инфекций. Нами были синтезированы библиотеки новых производных на основе (+)-камфена и (+)-кетопиновой кислоты, содержащие фрагмент третичного амина. Простые эфиры, имеющие борнаноновый фрагмент синтезированы из галогенэфиров - продуктов перегруппировки камфена. Кетопиновая кислота была синтезирована на основе доступной 10-камфорасульфокислоты.



Была исследована противовирусная активность синтезированных производных в отношении филовирусов (вирус Эбола и Марбург), ортопоксвирусов (вирус осповакцины, вирус экстремелии, вирус натуральной оспы), вируса гриппа. Были найдены соединения-лидеры и проведено молекулярное моделирование.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 19-73-00125).

ФАРМАКОКИНЕТИКА МЕГЕСТРОЛА АЦЕТАТА И АМОЛА - МЕТАБОЛИТОВ ГЕСТОБУТАНОИЛА

Е.С. Степанова

*Российский университет дружбы народов, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6
e-mail: stepanova_25@inbox.ru*

Новое фармфармакологически активное средство гестобутаноил [1], представляет собой сложный эфир мепрегенола ацетата и относится к группе гестагенных препаратов. Особенность фармакокинетики гестобутаноила (ГБ) была выявлена на раннем этапе его изучения. В сыворотке крови крыс при пероральном введении ГБ обнаруживались лишь два его метаболита - мепрегенола ацетат (АМОЛ) и мегестрола ацетат (МА) [2]. Метаболит МА обладает доказанной фармакологической активностью [3]. Второй метаболит АМОЛ является структурным ядром для ряда фармакологически активных веществ [4]. Целью настоящего исследования было сравнительное изучение фармакокинетики метаболитов ГБ при введении субстанций ГБ, МА и АМОЛа, а также сравнение биодоступности метаболитов при пероральном введении субстанции и таблеток ГБ.

Материалы и методы. Четырем группам кроликов перорально вводили таблетки ГБ, субстанции ГБ, МА и АМОЛа в дозах 50 мг/кг. Отбор крови у животных производили во временные точки 0,25, 0,45, 1,5, 3, 6, 24 ч. Количественный анализ содержания аналитов в сыворотке крови кроликов проводили при помощи метода ВЭЖХ-МС.

Результаты. При пероральном введении субстанции и таблеток ГБ в сыворотке крови кроликов обнаруживались два метаболита МА и АМОЛ, ГБ не обнаруживался. В данном эксперименте было показано значительное увеличение биодоступности метаболитов при введении таблеток в сравнении с субстанцией ГБ, что может быть обусловлено свойствами вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственной формы. С_{тах} МА при введении субстанции составила всего 225 нг/мл, а при введении таблеток 417 нг/мл.

Из опубликованной на сайте FDA информации для коммерческого препарата МА Мегейс® известно, что для МА характерен долгий период полувыведения 20-50 часов, Т_{мах} 5 часов. Эти данные подтвердились в эксперименте при введении субстанции МА кроликам: Т_{мах} 6 часов, Т_{1/2} 29,3ч. При этом количество МА в сыворотке выходило на плато и держалась около 400 нг/мл в период 1,5 - 6 часов. Но при введении таблеток ГБ фармакокинетика МА иная. Максимальная пиковая концентрация 414 нг/мл обнаруживалась в 1,5ч, Т_{1/2} - 9,2ч. При введении субстанции АМОЛа в сыворотке крови кроликов МА присутствовал: С_{тах} 104 нг/мл, Т_{мах} 0,45ч, Т_{1/2} 15,6ч.

Фармакокинетика АМОЛа при введении его субстанции и введении таблеток ГБ тоже различалась. С_{тах} при введении АМОЛа составила 98 нг/мл, а при введении таблеток ГБ 22 нг/мл, Т_{мах} составило 0,25 ч и 0,45ч соответственно, Т_{1/2} 8,3ч и 4,9 ч соответственно. При введении субстанции МА метаболит АМОЛ так же обнаруживался в сыворотке кроликов: С_{тах} 129 нг/мл, Т_{мах} 0,45ч, Т_{1/2} 35ч. Длинный период полувыведения в последнем случае по-видимому связан с долгим нахождением МА в организме животных из которого постепенно образуется АМОЛ.

Выводы. Гестобутаноил, являясь предшественником МА и АМОЛа, не воспроизводит фармакокинетические закономерности, характерные для данных веществ при их самостоятельном применении. ГБ модифицирует фармакокинетику данных веществ, что может быть использовано как его уникальная особенность с точки зрения фармакологии.

Синтез гестобутаноила проведен в рамках проекта РФФИ №19-015-00195-а.

1. Т.А. Федотчева, Н.Л. Шимановский, Проблемы эндокринологии, 64 (1), 54-61 (2018).
2. Е.С. Степанова, Л.М. Макаренкова, В.В. Чистяков и др., Соврем. Технол. Мед., 11(3), 48-54 (2019).
3. А.Е. Schindler et al., Maturitas, 46 Suppl.1, 7-16 (2003).
4. О.А. Зейналов, В.В. Ядрец, Т.С. Стыщенко и др., Хим.-фарм. Журн., 46 (4), 7-10 (2012).

ОСОБЕННОСТИ КИСЛОРОДЗАВИСИМОГО И КИСЛОРОДНЕЗАВИСИМОГО МЕТАБОЛИЗМА НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ В РЕАКЦИЯХ С БАКТЕРИЯМИ

И.С. Судакова^{1,2}, Н.А. Безруков^{1,2}, С.З. Бобык¹, С.Н. Плескова^{1,2}

¹ Научно-образовательный центр «Физика твердотельных наноструктур» Нижегородского государственного университета им. Н. И. Лобачевского, Нижний Новгород, 603950,

² Кафедра нанотехнологии и биотехнологии Нижегородского государственного университета им. Р. Е. Алексеева, Нижний Новгород, 603950

Нейтрофильные гранулоциты (НГ) являются центральным эффектором клеточной неспецифической резистентности организма [1]. Механизмы внутриклеточного киллинга классифицируются на две группы: кислороднезависимые механизмы внутриклеточной цитотоксичности, которые обеспечиваются действием лизосомальных ферментов, разрушающих объект фагоцитоза и кислородзависимые механизмы, которые описываются как «респираторный взрыв». В настоящее время активно изучается взаимодействие системы неспецифической резистентности с бактериями, влияние опсонизации на кислородзависимый и кислороднезависимый метаболизм [2]. Однако некоторые аспекты остаются неизученными.

Целью данной работы является сравнение фагоцитарной активности НГ опсонизированных и неопсонизированных грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* 2879 М и грамотрицательных *Escherichia coli* 321. Респираторный взрыв фиксировался методом люминолзависимой биохемилюминесценции (БХЛ). Различия в кислороднезависимом метаболизме определялись изменением активности фермента азурофильных гранул НГ нейтрофильной эластазы (НЭ) методом спектрофотометрии.

Исследовались НГ, выделенные из венозной крови здоровых доноров. НГ стимулировали штаммами *S. aureus* 2879 М и *E. Coli* 321 в конечной концентрации $5 \cdot 10^8$ кл/мл. Выращивали суточные культуры на среде МПА, смывали СФР, доводили оптическую плотность на фотоколориметре КФК-2МП-УХЛ до 0.75 для *S. aureus* 2879 М и 0.85 для *E. Coli* 321, и трижды отмывали центрифугированием (800g, 10 мин). Респираторный взрыв НГ оценивали на хемилюминометре Lumat³ LB 9508. Определяли следующие показатели БХЛ: время наступления пика, интенсивность БХЛ и интегральное значение светосуммы.

Для определения активности НЭ цельную гепаринизированную кровь инкубировали с бактериями в аналогичной концентрации и выделяли плазму. НЭ расщепляет специфический хромогенный субстрат N- α -трет-Вос-L-аланин-п-нитрофениловый эфир, что увеличивает оптическую плотность образца вследствие изменения его окраски. Оптическую плотность определяли на спектрофотометре СПЕКС ССП 705.

В ходе исследования установлено, что грамположительный штамм *S. aureus* 2879 М активнее поглощается НГ, чем грамотрицательный *E. Coli* 321. Тем не менее, увеличение фагоцитарной активности наблюдалось для обоих опсонизированных штаммов с усилением респираторного взрыва и ускорением фагоцитоза. Различия статистически значимы ($p < 0,05$). Наблюдалось повышение активности НЭ.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (грант № 16-14-10179).

Литература

1. Матосова Е.В., Андрюков Б.Г. Морфофункциональная характеристика защитных механизмов нейтрофилов при бактериальных инфекциях и их вклад в патогенез провоспалительных реакций // Гематология и трансфузиология. 2017. №4. Т. 62 С. 223 – 229.
2. Плескова С.Н., Крюков Р.Н., Разумкова Е.В., Зубков С.Ю., Абарбанель Н.В. Особенности фагоцитоза опсонизированных и неопсонизированных бактерий *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* нейтрофильными гранулоцитами человека, исследованные методом атомно – силовой микроскопии // Цитология. 2018. №8. Т. 60. С. 623 – 631.

УСПЕХИ В РАЗРАБОТКЕ ПОЛИЕНОВЫХ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ АНТИБИОТИКОВ

А.Н. Тевяшова

*ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе»,
119021, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 11, стр. 1*

По данным американской Систем надзора за нозокомиальными инфекциями (NNIS), в течение последних 10 лет отмечено значительное распространение грибковых инфекций. Возможности противогрибковой терапии препаратами первого ряда (флуконазол, итраконазол, вориконазол, микафунгин, каспофунгин, анидулафунгин и др.) ограничены широким распространением резистентных штаммов патогенов. В отличие от названных препаратов резистентность к полиеновым антибиотикам группы макролидов, прежде всего, к амфотерицину В, развивается сравнительно редко. В то же время, применение существующих макролидов в качестве препаратов выбора ограничено их высокой нефро- и гемолитической токсичностью. Согласно современным представлениям о механизме действия полиеновых макролидов, для получения противогрибковых препаратов с улучшенным токсикологическим профилем наиболее перспективно разделение антифунгальной и канал-образующей активностей путем направленного изменения структуры этих антибиотиков химическими или генно-инженерными методами.

В ФГБНУ «НИИНА» проведены исследования, посвященные разработке методов селективной химической модификации полиеновых антибиотиков и оценке биологических свойств полученных производных с целью создания на их основе оригинальных высокоэффективных противогрибковых лекарственных средств. В качестве исходных структур использованы природные антибиотики амфотерицин В, нистатин, натамицин, а также новые генно-инженерные полиены S44HP, BSG005, BSG022, BSG019, BSG003 и BSG018, полученные в Норвежском институте науки и технологии (проф. Зотчев С.Б. и сотр.) на основе рекомбинантного штамма продуцента нистатина А1. Основные направления химической трансформации полиеновых антибиотиков включали модификацию С(16) карбоксильной группы (при ее наличии) и/или 3'-аминогруппы остатка микозамина. В том числе, синтезированы амиды амфотерицина В, содержащие остаток бензоксаборола, а также серия амидов амфотерицина В и натамицина, которые содержат во введенном радикале дополнительную аминогруппу, способную к протонированию, что способствует нарушению внутримолекулярного мостика между С41-N3 группами, и обеспечивает конформацию макроцикла, выгодную для связывания эргостерином. Для модификации 3'-аминогруппы остатка микозамина изучены реакции N-ацилирования, восстановительного N-алкилирования, а также перегруппировка Амадори и получена серия полусинтетических производных различных типов, включая конъюгаты с бензоксаборолами. Установлена критическая роль структуры С7-С10 полиольной области для проявления противогрибковой активности. По результатам проведенных экспериментов *in vitro* для углубленных доклинических исследований отобран N-(2-аминоэтил)амид амфотерицина В (Амфамид). Оптимизирована лабораторная технология получения субстанции Амфамида, разработан состав готовой лекарственной формы для парентерального введения и проведен полный комплекс доклинических испытаний. На релевантных моделях Амфамид не проявлял алергизирующего, анафилоктогенного, мутагенного, эмбрио- и фетотоксического действия. Сопоставление LD₅₀ с ED₅₀ отражает более чем 10-кратное преимущество Амфамида перед амфотерицином В: значения терапевтического индекса (LD₅₀/ED₅₀) составляют 41 и 3, соответственно. Полученные данные свидетельствуют в пользу проведения последующих клинических исследований препарата Амфамид как средства для лечения системных микозов. В случае успешного проведения клинических испытаний Амфамида на рынке появится новый высокоэффективный препарат для лечения системных микозов, что позволит повысить эффективность терапии этой группы социально опасных заболеваний, улучшить качество жизни населения, снизить затраты государства на лекарственное обеспечение.

Исследование выполнено при частичной финансовой поддержке проекта РФФИ № 20-04-00467.

НЕЙРОАДАПТ – НОВЫЙ ЭФФЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР НIF ПРОЛИЛГИДРОКСИЛАЗЫ

*Полозников А.А.^{1,2}, Хушпульян Д.М.^{2,3}, Осипьянц А.И.^{2,3}, Никулин С.В.¹, Савин С.С.^{4,5,6},
Газарян И.Г.^{2,4,5}, Тишков В.И.^{4,5,6}*

¹*Факультет биологии и биотехнологии, Высшая школа экономики, Москва, Россия;*

²*МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;*

³*Лаборатория микрофизиологических систем, Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия;*

⁴*Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова, 119991 Москва, Ленинские Горы, д.1, стр.3, Россия*

⁵*Институт биохимии им. А.Н. Баха ФИЦ Биотехнологии РАН, Москва, Россия;*

⁶*ООО «Инновации и высокие технологии МГУ», Москва, Россия*

НIF (Hypoxia inducible factor) пролилгидроксилаза – один из основных ферментов, запускающих генетическую программу выживания клетки в условиях недостатка кислорода. Фермент существует в трех изоферментов, субстратная специфичность которых достаточно сильно различается по профилю гидроксилируемых субстратов, за исключением собственно НIF, который является общим субстратом для всех трех изоферментов. Ингибиторы фермента разрабатываются многими компаниями, и некоторые из них (роксадустат (roxadustat) и вададустат (vadadustat)) успешно прошли клинические испытания для лечения анемии, вызванной почечной недостаточностью. Однако химическая структура последних довольно проста и имитирует субстрат фермента – альфа-кетоглутарат (аКГ), поэтому эти ингибиторы действуют в определенной степени и на другие аКГ-зависимые ферменты - такие как jumonji гистондеметилазы и цитозин деметилазы - ТЕТ ферменты, и на НIF аспарагингидроксилазу. Нами разработан новый препарат из группы оксихинолинов с разветвленной цепью в 7-положении – нейроадапт (neuradapt), который в несколько раз превосходит по своей эффективности первый препарат из этой серии – адаптахин (adaptaquin), - и более, чем на порядок превосходит роксадустат и вададустат. Сравнение нового препарата с роксадустатом методом микротранскриптомного анализа показывает не только его более высокую (в 50 раз) эффективность, но и более высокую специфичность к ферменту. В 2020 г. появился интерес к ингибиторам НIF пролилгидроксилазы для лечения гипоксии, вызванной COVID-19. Использование ингибиторов фермента для этой цели исключительно заманчиво, но анализ мишеней НIF указывает на увеличение экспрессии катепсинов L/B, фурина, и многих воспалительных триггеров/медиаторов, что говорит о необходимости осторожного применения ингибиторов фермента на стадии инфицирования организма вирусом. Однако нет никаких сомнений в пользе применения ингибиторов фермента для преодоления последствий гипоксии на стадии пост-инфекции.

Работа выполнена при частичной поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 20-04-00943а).

НОВЫЕ ТЕНДЕНЦИИ И ПОДХОДЫ В СОЗДАНИИ БИОКАТАЛИЗАТОРОВ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИКИ И ДИАГНОСТИКИ

Тишков В.И.^{1,2,3}, Пометун А.А.^{1,2,3}, Паршин П.Д.^{1,3}, Апрошенко Д.Л.^{1,3}, Бойко К.М.²,
Урлахер В.Б.⁴, Савин С.С.^{1,2,3}

¹Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова, 119991 Москва, Россия

²Институт биохимии им. А.Н. Баха ФИЦ Биотехнологии РАН, Москва, Россия;

³ООО «Инновации и высокие технологии МГУ», Москва, Россия;

⁴Институт биохимии Дюссельдорфского университета им. Г.Гейне, Дюссельдор, Германия

Ферменты находят все более широкое применение в процессах тонкого органического синтеза (в первую очередь хиральных соединений), в аналитической биотехнологии и медицинской диагностике. Для каждого процесса и метода анализа существуют определенные оптимальные условия, которые могут очень сильно отличаться друг от друга. Поэтому на практике необходимо использовать фермент с определенными свойствами, удовлетворяющими конкретному случаю. Можно выделить три основных подхода для создания биокатализатора с нужными свойствами:

1) белковая инженерия известных ферментов. Однако в этом случае часто требуется значительная доработка биокатализатора и часто такие эксперименты требуют очень большого объема работ без 100% гарантии успеха.

2) поиск определенных ферментов в отсеквенированных геномах и биоинформационный анализ их структуры для выбора наиболее оптимального. Однако и такие отобранные ферменты также нуждаются в направленном изменении свойств.

3) создание новых, не имеющих аналогов в природе биокатализаторов, состоящих сразу из двух сопряженных ферментов.

В нашей лаборатории проводятся систематические исследования ряда практически важных ферментов, включая формиаатдегидрогеназу (ФДГ) и оксидазу D-аминокислот (ДААО). В докладе будут представлены результат работы по получению новых ФДГ и ДААО из разных источников, их структурному исследованию и направленному изменению их свойств – каталитической активности и специфичности, температурной и химической стабильности. Были созданы рекомбинантные штаммы *E.coli* – суперпродуценты целевых ферментов, проведены эксперименты по кристаллизации и решены 10 структур как апо-, так и холо-форм ферментов. Полученные ферменты превосходят мировые аналоги. В результате были получены биокатализаторы, способные эффективно работать как в проточном, так и периодическом режимах, а также определять формиаат-ион, NAD^+ и различные D-аминокислоты в биологических образцах.

В рамках третьего подхода нами были получены химерные биокатализаторы включающие ФДГ. В качестве второго фермента в такой химере были использованы цитохром P450 оксидаза из *Bacillus megaterium* (P450BM3), катализирующая гидроксирование, и фенилацетонмонооксигеназу из *Thermobifida fusca*, осуществляющая окисление органических соединений по реакции Байера-Виллигера. Решение о порядке ферментов в составе химеры были приняты на основе результатов моделирования структур таких слитых белков. Было показано, что такие химерные биокатализаторы были в 3-10 раз более эффективны, чем просто смесь этих ферментов.

Работа выполнена при частичной поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 17-04-01487а, 18-34-00594_мол_а, 18-34-20098_мол_вед, 19-34-70036 и 20-04-00915а) и Российского научного фонда (проект 18-74-00146).

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ОСОБО ОПАСНЫХ ИНФЕКЦИЙ: УНИКАЛЬНОСТЬ И НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

**Ю.В. Туманов,¹ П.П. Гладышев,² А.Н. Болдырев,¹ Е.И. Казачинская,¹ А.А. Сергеев,¹
Е.Д. Грибова²**

¹Федеральное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии Вектор, Новосибирск, Кольцово, Россия

²Государственный университет «Дубна», г. Дубна, Россия

Инфекции Эбола, Зика, ВИЧ, малярия и другие возникающие патогены типа SARS-CoV-2 (возбудитель COVID-19) не только увеличивают риск вспышек заболеваний во всем мире, но также наносят огромный экономический ущерб. Любое патологическое изменение инфицированного организма человека или животного связано с изменениями функциональной активности клеток, тканей, органов, многочисленных показателей уровня белковых биомаркеров, нуклеиновых кислот, цитокинового статуса и других факторов. В определенном смысле современные исследования человека (больного или здорового), связаны с поиском новых уникальных маркеров текущих и прошедших заболеваний, на примере, SARS-CoV и MERS-CoV заболеваний, и вновь открытых патологий, типа SARS-CoV-2, возбудителя COVID-19. Характеристика этих инфекций представляет собой огромную часть процесса изучения патогенеза распространения заболеваний и разработки эффективных средств его коррекции. При этом использование разных методологий и методов способствует выявлению ключевых биомаркеров на ранних и последующих стадиях развития COVID-19 инфекции и созданию новых форм лекарственных и вакцинных препаратов. В докладе обсуждены вопросы современного состояния исследований в данной области, рассмотрены научные и методические проблемы внедрения новых методов в медицину, рассматриваются методы по выявлению вирусных антигенов, на основе сочетания использования поликлональных антител (ПАТ) сывороток крови иммунизированных животных а также мышинных моноклональных антител (МКА) и химерных МКА (мышь/человек), полученных методами гибридной технологии и биоинженерии. Очищенные препараты ПАТ и МКА необходимы для конструирования высокоспецифических диагностических тестов с высокой чувствительностью. Препараты мышинных МКА с эпитопной уникальностью и исследованными химико-биологическими характеристиками (например, аффинность и нейтрализующая активность) позволяют изучать тонкую антигенную структуру белков патогена, что необходимо для тестирования разрабатываемых вакцинных препаратов, а также может стать основой при разработке терапевтических препаратов для лечения людей. Применение квантовых точек (КТ) с разными спектральными характеристиками дает возможность одновременной специфической визуализации нескольких белков, достижение высокой чувствительности метода. Разрабатываемые технологии скрининга новых прогностических биомаркеров должны быть применены к биологическим образцам, в которых прогностические маркеры заболевания могут быть идентифицированы и клинически оказаться полезными. Скрининг и отбор являются основными этапами при конструировании гибридных библиотек. Скрининг позволяет провести оценку каждого белка, в то время как процесс отбора или селекции автоматически устраняет нефункциональные варианты. По мере развития пандемии COVID-19 разработка новых методов иммуноанализа для определения воздействия вируса на организм человека или животного и потенциального прогнозирования иммунитета становится ключевой задачей. Одним из возможных решений проблемы COVID-19 может быть использование однодоменных антител (sdAb), структура которых существенно отличается от классического стандарта иммуноглобулинов. Обсуждены системы CRISPR/Cas, которые продемонстрировали значительный потенциал в разработке новых приложений биосенсирования для обнаружения нуклеиновых кислот. Адаптивная иммунная система бактерий CRISPR-Cas содержит в себе мишень программируемые эндонуклеазы, которые могут быть использованы для создания новых методов детектирования нуклеиновых кислот.

ВЛИЯНИЕ АКТИВНОСТИ МАЛОЙ ГТФАЗЫ RAS1 НА ЕЕ ЦИТОТОКСИЧЕСКУЮ ФУНКЦИЮ В ЯДРЕ

Степанова Д.С., Тюльганова Д.А., Шимановский Н.Л.

Введение: Нейрофиброматоз II типа (НФII) – орфанное наследственное заболевание, характеризующееся развитием множественных опухолей центральной нервной системы и нарушениями развития костей скелета. Распространенность (первоначально оцениваемая в 1: 200 000) составляет на сегодняшний день около 1 на 30 000.

Приблизительно 1% пациентов доживает до 30 лет, и лишь единицы – до 50. При этом качество жизни пациентов значительно снижено. Молекулярные механизмы как патогенеза заболевания, так и действия лекарственных препаратов изучены недостаточно, известно лишь, что заболевание ассоциировано с дефектом гена NF2, кодирующего белок-онкосупрессор мерлин. Ранее было показано, что в мутантных клетках наблюдается патологическая активация малой ГТФазы Ras1 и селективная цитотоксичность препаратов группы статинов в отношении этих клеток.

Цель работы: Определение роли генетических мутаций малой ГТФазы Ras1 в молекулярном механизме действия статинов в отношении нейрофиброматоза II типа.

Результаты и выводы: впервые с использованием генно-инженерных методов показана зависимость выживаемости клеточных линий от активности Ras1.

Результаты: Жизнеспособность контрольных и Nf2-дефицитных клеток, рассматриваемых в качестве *in vitro* модели нейрофиброматоза II типа под влиянием ловастатина значительно различается. Для клеток, экспрессирующих Ras1 дикого типа полуэффективные концентрации ловастатина составили $EC_{50} = 1,18 \pm 0,09$ мкМ ($p=0,03$), для Nf2-дефектных клеток, в то время как для контрольной линии $EC_{50} = 33,1 \pm 2,9$ мкМ ($p=0,038$), что свидетельствует о высокой избирательности цитотоксического эффекта.

- Экспрессия конститутивно-активной мутантной формы белка (Ras1Q61L) приводит к повышению токсичности ловастатина на 44,3% в отношении контрольной линии и на 37,4% в отношении экспериментальной (Для Nf2-отрицательных клеток $EC_{50} = 0,106398 \pm 0,06$ мкМ ($p=0,0$), для MEF Nf2f/f $EC_{50} = 5,183225602 \pm 2,57$ мкМ ($p=0,037$)).

- Доминантно-негативные мутанты (Ras1T17N) демонстрируют снижение цитотоксического эффекта препарата на 34% и 45,2% соответственно (Для Nf2-отрицательных клеток $EC_{50} = 0,106398 \pm 0,06$ мкМ ($p=0,0$), для контрольной линии MEF Nf2f/f $EC_{50} = 5,183225602 \pm 2,57$ мкМ ($p=0,037$)).

- Для контрольных клеток не выявлено различий в цитотоксичности между Ras1 дикого типа и мутантом, который не способен локализоваться на мембране ($EC_{50} = 32,56 \pm 2,64$ мкМ ($p=0,041$)). Для экспериментальных клеток показан эффект экспрессии этой формы Ras1, аналогичный действию ловастатина в концентрациях, значительно превышающих полуэффективную. Клеточная гибель выражена так сильно, что не позволяет построить кривых выживаемости.

- Для обеих клеточных линий, экспрессирующих мутантную Ras1 с двумя мутациями (Ras1Q61LC189S) кривые выживаемости построить не удалось, как и оценить полуэффективную концентрацию лекарства в связи с гибелью клеточных линий. Эта мутация имитирует действие ловастатина.

Выводы: Различия в жизнеспособности клеточных линий, на которых проводились эксперименты, свидетельствуют о зависимости цитотоксического действия ловастатина от активности Ras1 и о том, что цитотоксическая функция самой Ras1 зависит от ее активности.

Работа выполнена при частичной поддержке гранта РФФИ № 19-015-00195-а.

ПОИСК И РАЗРАБОТКА ПРЕПАРАТОВ С АНТИДЕМЕНТНЫМ ДЕЙСТВИЕМ СРЕДИ СТРУКТУРНЫХ АНАЛОГОВ ГАМК

И.Н. Тюренков

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», Научный центр инновационных лекарственных средств

Сегодня в мире ежегодно прибывает 10 млн. человек с дементными расстройствами, которые являются основной причиной снижения качества жизни и работоспособности, развития психосоматических расстройств, инвалидности и смертности. Поэтому поиск и разработка лекарственных средств для профилактики и лечения дементных нарушений в парадигме оказания помощи населению является актуальной задачей для системы здравоохранения, для теоретической и практической медицины.

В настоящее время агентством FDA для лечения деменций, связанных с болезнью Альцгеймера и другими патологиями, одобрено всего 5 препаратов: 4 ингибитора холинэстеразы (такрин, донепезил, ривастигмин, галантамин) и антагонист NMDA-рецепторов – мемантин. С 2003 года на мировой рынок не было выведено ни одного нового средства лечения болезни Альцгеймера. Аналогичная ситуация со средствами лечения хронических нарушений мозгового кровообращения. По-прежнему из средств, улучшающих мозговой кровоток на рынке доминируют винпоцетин (кавинтон), ницергалин (сермион) и циннаризин (стугерон).

Долгое время в ведущее место в патогенезе нейродегенеративных заболеваний отводилось протеинопатиям: нарушению обмена β -амилоида, тау-белка и синуклеина. Поэтому ведущим направлением в разработке потенциальных лекарственных средств для терапии болезни Альцгеймера был поиск веществ, действие которых должно предупреждать переход β -амилоида из мономерного растворимого состояния в нерастворимые агрегаты. Но, за 20 лет существования этого направления не удалось вывести на рынок ни одного эффективного лекарственного средства. Очевидно, низкий коэффициент трансляции экспериментальных данных в клинику связан с недостатками стратегии поиска антидементных средств.

При разработке стратегии поиска и разработки лекарственных средств для профилактики и лечения дементных нарушений необходимо учитывать, что в их основе лежат многие этиологические факторы: острые и хронические нарушения мозгового кровообращения, сахарный диабет, недостаточность половых гормонов, хронический стресс, хроническая алкоголизация и др. и патофизиологические механизмы: гипоксия мозга, оксидативный и нитрозативный стресс, митохондриальная дисфункция, глутаматная эксайтотоксичность, нейровоспаление, апоптоз, снижение аутофагии, синаптогенеза и нейрорегенерации, а также протеинопатии, нарушение конформации, сморщивание и гибель нейронов и др. Все эти процессы происходят под влиянием целого ряда триггеров, т.е. пусковых факторов.

Волгоградские фармакологи в течение последних 30 лет ведут целенаправленный поиск веществ с антидементным действием при различных нейродегенеративных патологиях в большей мере на основе производных ГАМК и пирролидона-2, которые с полным основанием могут быть отнесены к привилегированным химическим структурам. Нами в этом ряду на основе комплексного морфофункционального подхода с использованием различных моделей экспериментальных патологий, в том числе воспроизведенных на коморбидном фоне, найдены высокоактивные соединения с алифатическими, ароматическими, гетероциклическими, адамантильными заместителями по углероду, амино- и карбоксильной группе, а также гибридные соединения с биологически активными органическими кислотами (янтарной, лимонной, яблочной, салициловой, никотиновой, аминокислотной, глутаминовой, L-аргинином), обладающими широким спектром психотропных, кардиоваскулярных и метаболических эффектов. Эти данные будут представлены в докладе.

ПРЕДСКАЗАНИЕ ПУТИ СИНТЕЗА ЦЕЛЕВОГО СОЕДИНЕНИЯ И ЕГО АНАЛОГОВ НА ОСНОВЕ АЛГОРИТМА ОБУЧЕНИЯ С ПОДКРЕПЛЕНИЕМ

А.А. Фатыхова¹, Т.И. Маджидов¹, В.А. Малых¹, И.С. Кузнецов², Б.И. Пякилля³,
Р.И. Нугманов¹, А. Варнек^{1,4}

adelik21979@gmail.com

¹ Казанский федеральный университет, Казань, Россия

² Национальный исследовательский университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия

³ Томский политехнический университет, Томск, Россия

⁴ Университет Страсбурга, Страсбург, Франция

В настоящее время планирование химического синтеза какого-либо соединения, в частности, лекарственных соединений, является чрезвычайно важной задачей. Ключевым этапом в разработке новых лекарственных соединений является стратегия синтеза конкретного соединения. Все большую популярность в разработке лекарственных соединений обретают методы искусственного интеллекта в приложении к задаче предсказания возможного пути синтеза целевого соединения. В данной работе мы представляем подход, основанный на методе обучения с подкреплением, который позволяет предсказать путь синтеза не только целевой молекулы, но и ее аналогов.

Обучение с подкреплением — это метод машинного обучения, при котором происходит обучение модели, которая не имеет сведений о системе, но имеет возможность производить какие-либо действия в ней. В обучении с подкреплением существует агент, который взаимодействует со средой, предпринимая различные действия. Среда дает награду за эти действия, а агент продолжает предпринимать их до тех пор, пока награда не станет максимальной или не будет достигнуто максимальное количество шагов. В нашем случае агент с помощью среды проводит последовательные виртуальные химические реакции для нахождения оптимального пути синтеза заданной молекулы.

Разработанная среда позволяет находить пути синтеза не только целевой молекулы, но также и структурно похожих на нее аналогов (в качестве метрики сходства использовался индекс Танимото). В качестве дополнения мы реализовали оценочную функцию таким образом, что стало возможным предсказывать пути синтеза молекул с желаемой биологической активностью (на основе фармакофорных ядер сходства), а также молекул, обладающих максимальным коэффициентом липофильности. Таким образом, мы разработали универсальный инструмент для *de novo* дизайна молекул с требуемыми характеристиками, предлагающий также пути синтеза этих молекул. Разработанная среда имеет гибкий пользовательский интерфейс, что позволяет легко встраивать ее в научные проекты по планированию как прямого, так и ретросинтеза, и настраивать ее желаемым образом.

Работа финансировалась в рамках проекта, поддержанного Российским научным фондом, номер 19-73-10137 (Код ГРНТИ 31.01.77).

НОВЫЙ ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНЫЙ СИНТЕЗ 16- α -[^{18}F]ФТОР-17 β -ЭСТРАДИОЛА ([^{18}F]ФЭС), РАДИОФАРМПРЕПАРАТА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ МЕТОДОМ ПОЗИТРОННОЙ ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ (ПЭТ)

О.С. Федорова¹, В.В. Орловская¹, М.А. Надпорожский², Р.Н. Красикова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой Российской Академии Наук, Санкт-Петербург

² ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Важным направлением диагностики методом позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) является выявление гормонально зависимых типов раковых опухолей, в частности, эстроген-зависимых новообразований молочной железы. Выявление эстрогенного статуса опухоли позволяет предопределить эффективность гормональной терапии, побочные эффекты которой существенно ниже химиотерапии. В диагностике эстроген-положительных (ER+) опухолей используется меченый аналог эстрадиола, 16 α -[^{18}F]фтор-17 β -эстрадиол ([^{18}F]ФЭС). Синтез [^{18}F]ФЭС основан на реакции алифатического нуклеофильного [^{18}F]фторирования циклического сульфатного предшественника MMSE с последующим кислотным гидролизом.

Короткоживущий радионуклид фтор-18 ($T_{1/2}$ 110 мин) получают по ядерной реакции $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$, реализуемой при облучении протонами мишени циклотрона, заполненной водой, обогащенной кислородом-18 ([^{18}O]H $_2$ O). Полученный радионуклид стабилизируется в химической форме ^{18}F -фторид-иона, который выделяют из облученной воды сорбцией на анионообменной смоле с последующим элюированием раствором, содержащим межфазный катализатор (МФК). В качестве МФК традиционно используются щелочные растворы криптана $\text{K}_{2.2.2}/\text{K}_2\text{CO}_3$ или щелочные соли четвертичных аммониевых оснований, как например, Bu_4NHCO_3 . В «классическом» алифатическом [^{18}F]фторировании необходимо значимое количество предшественника MMSE (1,5-2 мг), с последующим контролем MMSE как химической примеси в конечном продукте. Уменьшение навески в «классических» условиях дает резкое снижение выхода реакции. Нам удалось добиться высокого выхода [^{18}F]фторирования (>90%) всего с 0,3 мг MMSE при использовании нового нейтрального МФК тетрабутиламмоний тозилата (Bu_4NOTs). Это привело к упрощению очистки и существенному сокращению времени синтеза (32 мин при среднем времени синтеза для данного препарата 70-80 мин), что немаловажно для работы с короткоживущими радионуклидами. Синтез был автоматизирован на широко используемой платформе GE TRACERlab FX N Pro, абсолютный выход [^{18}F]ФЭС 33% без поправки на радиоактивный распад.

Новый высокопроизводительный метод синтеза позволяет получить [^{18}F]ФЭС с радиохимической чистотой >99 %, содержанием этанола <5% и суммарным содержанием MMSE и химических примесей 0,08-0,1 мкг/мл, что с запасом удовлетворяет пределам, разрешенным для клинического применения. Использование на стадии очистки одноразового картриджа OASIS WAX соответствует современным требованиям GMP.



ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СЕЛЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА В КОМБИНАЦИИ С ВИТАМИНОМ D₃ У ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНЫХ ЖЕНЩИН С КЛИНИЧЕСКИМ ДИАГНОЗОМ АФФЕКТИВНОЕ РАССТРОЙСТВО

Ю.О. Федотова^{1,2}, Т.А. Дудниченко³, А.В. Ченцова², Д.А. Бараненко¹

¹Университет ИТМО, Санкт-Петербург; ²Лаборатория нейроэндокринологии ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН; ³Кафедра акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Многочисленные исследования последних двух десятилетий показали, что витамин D не только участвует в гомеостазе кальция, фосфатов и костной системы в целом, но также регулирует и многие физиологические процессы. Результаты многих, включая и наши исследования, исследований также демонстрируют участие витамина D процессах возникновения когнитивно-аффективных расстройств. Учитывая вышеизложенное о роли витамина D в организме, возникает следующий вопрос: может ли дефицит витамина D в организме усугублять течение аффективных расстройств у перименопаузальных женщин, т.е. может ли низкий уровень витамина D являться тем дополнительным фактором, провоцирующим развитие клинически выраженных аффективных расстройств депрессивного спектра у перименопаузальных женщин?

С одной стороны, можно предположить, что нормализация уровня витамина D₃ в организме (своеобразный пермиссивный «витамин D₃-прайминг») за счет дополнительного назначения витамина D₃ в комбинации с психотропными препаратами (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)), как в условиях дополнительного применения менопаузальной гормонотерапии по жизненно важным показаниям, так и в ее отсутствие, позволит сбалансировать функциональное состояние нейроэндокринной системы в организме перименопаузальных женщин с клиническим диагнозом аффективное расстройство. Дополнительный «витамин D₃-прайминг» в терапии аффективных расстройств в перименопаузальный период, когда наблюдается раскоординированность в оптимальном функционировании как среди отдельных звеньев эндокринной и центральной нервной систем, так и в целой нейрогормональной оси, контролирующей состояние гипофизарно-овариальной системы, создаст благоприятные условия для быстрого и максимально эффективного купирования психиатрических манифестаций в перименопаузальный период у женщин. С другой стороны можно также полагать, что витамин D₃ за счет своих нейромодулирующих свойств в отношении серотонинергической системы и нейрогормональных свойств в отношении овариальной системы, может и выступать тем передаточным мостиком в сигнальных путях (либо переключателем) в нейротропных эффектах как эстрогенов, так и психотропных препаратов.

С учетом вышеизложенного, уровень витамина D₃ у женщин может являться одним из прогностических факторов в развитии тревожно-депрессивных расстройств в период перименопаузы. В целом современная стратегия лечения перименопаузальных женщин должна включать диагностику дефицита витамина D и коррекцию дефицита витамина D до достижения уровней 25(OH)D в 30 нг/мл и более. При этом, профилактика дефицита витамина D₃ у женщин в период менопаузы может играть ведущую роль в предотвращении развития психопатологий. Кроме того, разработка новых стратегий фармакотерапии с учетом наличия или отсутствия фактора низкого уровня витамина D₃ в организме должна стать одним из перспективных и актуальных направлений в лечении нервно-психиатрических расстройств у женщин в период перименопаузы.

Работа выполнена при поддержке Российского Научного Фонда в рамках проведенного исследования по гранту № 16-15-10053 (продление) «Изучение роли витамина D в патогенезе развития аффективных расстройств у женщин в климактерический период, поиск путей фармакокоррекции».

ТРАНСФОРМАЦИЯ АПОРФИНОВЫХ АЛКАЛОИДОВ В ФЕНАНТРЕНОВЫЕ СЕКО-АЛКАЛОИДЫ В СРЕДЕ СУБКРИТИЧЕСКОЙ ВОДЫ

С.С. Хизриева, Н.И. Борисенко, Е.В. Максименко

НИИ физической и органической химии Южного федерального университета, пр. Стачки, 194/2, г. Ростов-на-Дону, 344090, Россия. E-mail: boni@ipoc.rsu.ru

В настоящее время особую актуальность приобретают исследования, нацеленные на получение новых фармацевтических субстанций, синтезируемых из вторичных растительных метаболитов. Одной из перспективных групп является семейство апорфиновых алкалоидов, включающее такие соединения как болдин, глауцин и др. [1,2]. Соединения этой группы демонстрируют эффективность при терапии онкологических заболеваний и некоторых нейродегенеративных заболеваниях. С точки зрения медицинской химии последнее обуславливает необходимость синтеза и изучения все новых производных на основе природных апорфинов. При этом фенантреновые растительные алкалоиды в природе представлены значительно слабее, чем их апорфиновые аналоги. В этой связи весьма актуальным представляется поиск оптимальных методов получения новых фенантреновых алкалоидов из растительных апорфиновых алкалоидов и изучение их фармакологических свойств.

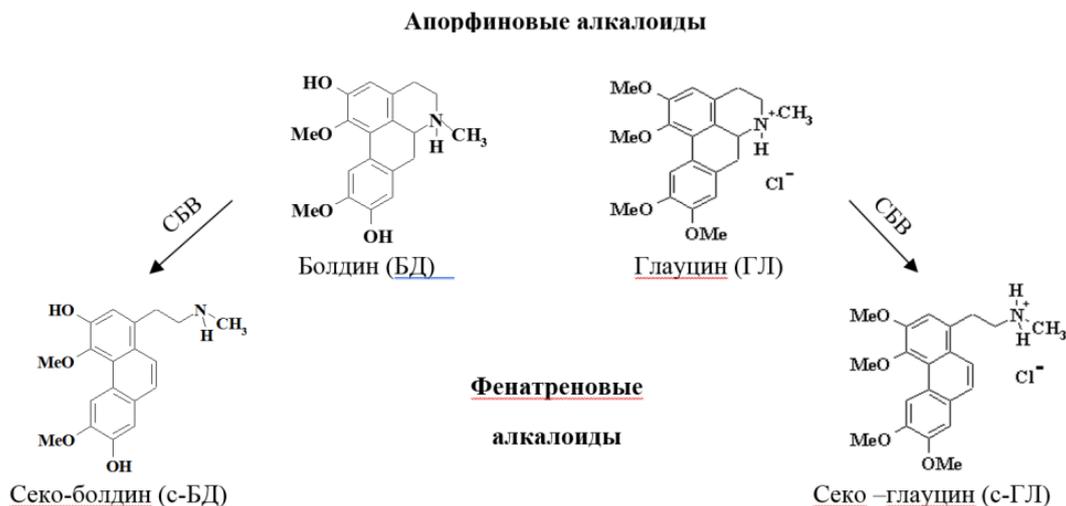


Рисунок 1. Схема трансформации апорфиновых алкалоидов в фенантреновые в среде СБВ

В представленной работе обсуждаются результаты по полусинтетической трансформации апорфиновых растительных алкалоидов (глауцин и болдин) в их фенантреновые аналоги (Рис. 1) в среде субкритической воды (СБВ). СБВ - вода, находящаяся в жидком состоянии в температурном диапазоне от 100-374°C и давлении (до 218 атм.). Процесс трансформации болдина в его фенантреновый изомер – секо-болдин происходит за счет расщепления связи С-N в апорфиновом скелете. Разработанный метод получения фенантреновых алкалоидов в среде СБВ может быть использован для синтеза новых фенантреновых продуктов [3].

Благодарности: работа выполнена при финансовой поддержке гранта **РФФИ № 19-33-90211-Аспиранты**.

Литература

- [1] P. O'Brien, C. Carrasco-Pozo, H. Speisky // *Chem. Biol. Inter.* – **2006.** – Vol. 159, N 1. – P. 1–17.
- [2] M. Spasova, S. Philipov, T. Milkova // *Adv. In experim. Med. And biology.* – **2009.** – N 611. P. 267–268.
- [3] S. N. Borisenko, A. V. Lekar, E. V. Maksimenko, S. S. Khizrieva, N. I. Borisenko, V. I. Minkin // *Chem. Of Nat. Comp.* – **2020.** – Vol. 56, N 1. – P. 183–184.

АКТИВАТОРЫ НАПРАВЛЕННОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРОГРАММЫ

Хушпульян Д.М.^{1,2,3}, Полозников А.А.^{1,4}, Осипьянц А.И.^{1,2}, Захарянц А.А.⁵, Никулин С.В.⁴,
Чубарь Т.А.^{6,7}, Газарян И.Г.^{1,6,7,8}, Тишков В.И.^{6,7,8}

¹МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²Лаборатория микрофизиологических систем, Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия;

³Институт нанотехнологий микроэлектроники Российской академии наук, Москва, Россия;

⁴Международная лаборатория микрофизиологических систем, Высшая школа экономики, Москва, Россия;

⁵Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия;

⁶Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

⁷Институт биохимии им. А.Н. Баха ФИЦ Биотехнологии РАН, Москва, Россия;

⁸ООО «Инновации и высокие технологии МГУ», Москва, Россия

Активация антиоксидантной генетической программы, триггером которой является транскрипционный фактор Nrf2, позволяет предотвратить или ослабить повреждения, вызванные окислительным стрессом (инсульт, инфаркт, отравление, вирусная инфекция). Основным механизмом запуска этой программы заключается в стабилизации транскрипционного фактора Nrf2, который в отсутствие стресса удерживается белком Keap1 в составе убиквитинлигазного комплекса, а затем убиквитинированный белок Nrf2 подвергается протеасомной деградации. Существует две принципиальные возможности стабилизировать Nrf2 – за счет химической модификации сульфгидрильных групп остатков цистеина Keap1, либо за счет конкурентного вытеснения Nrf2 из комплекса с Keap1. В первом случае химическая модификация необратима и вызывается известными биологически активными соединениями неспецифичными алкилирующими агентами типа куркумина, сульфорафана (брокколи), кверцетина, и недавно разрешенным к применению для лечения рассеянного склероза диметилфумаратом. Именно неспецифичность алкилирования, которое само по себе представляет окислительный стресс, не позволяет использовать данные препараты для лечения уже имеющихся окислительных повреждений. Активаторы вытеснения работают в конкурентном и обратимом режиме, и их эффективность невысока, поскольку содержание Keap1 в клетках находится на микромолярном уровне. Подходом, который позволяет решить данную проблему, является комбинирование алкилирующей активности и направленного вытесняющего действия в одной молекуле. Нами разработаны 2 типа активаторов направленного действия – на основе введения в структуру химического активатора вытеснения дополнительного алкилирующего мотива и на основе Nrf2 пептида, несущего на С-конце алкилирующий агент. В обоих случаях удастся значительно повысить эффективность действия направленных активаторов Nrf2 и уменьшить токсичность по сравнению с имеющимися неспецифическими алкилирующими активаторами.

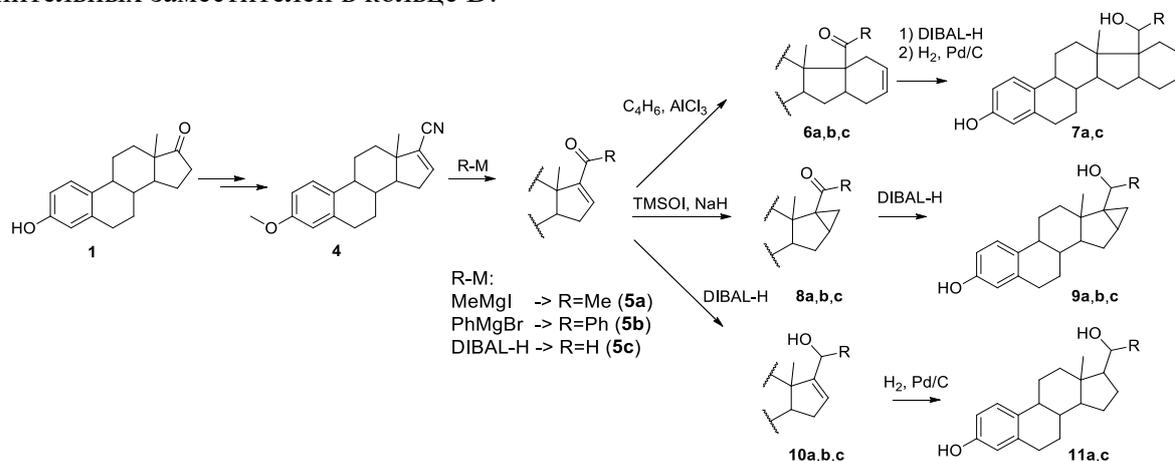
Работа выполнена при частичной поддержке Российского Научного Фонда (проект 20-15-00207).

СИНТЕЗ НОВЫХ СТЕРОИДНЫХ АНТИЭСТРОГЕНОВ ПУТЕМ НАПРАВЛЕННОЙ МОДИФИКАЦИИ ПРИРОДНОГО ГОРМОНА ЭСТРОНА

М.О. Церфас, Ю.В. Кузнецов, И.С. Левина, И.В. Заварзин

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской Академии Наук, Ленинский проспект, д.47, Москва, 119991, Россия,
e-mail: maria-tserfas@mail.ru

Модификация известных биологически активных соединений является одним из базовых инструментов медицинской химии. Такие модификации, даже будучи относительно малыми, могут как существенно увеличивать присущие исходной молекуле биологические свойства, так и подавлять их. На основе этого подхода в лаборатории химии стероидных соединений ИОХ РАН, с применением программ молекулярного моделирования, разработан новый тип стероидных антиэстрогенов - 3,20-дигидрокси-19-норpregнатиенов, - обладающих высокой цитотоксической активностью в отношении клеток злокачественных опухолей молочной железы [1,2]. Для более точного определения структурных фрагментов этих соединений, обуславливающих профили биологической активности, было предложено исследование по оценке биологических результатов модификации боковой цепи в 17-положении стероида, в рамках которого разработан удобный путь синтеза библиотеки целевых стероидов природного 13 β - и эимерного 13 α -рядов из доступного природного гормона эстрона. Было показано, что получаемый из эстрона (1) сопряженный нитрил (4) является универсальным исходным для синтеза стероидов как с прегнановым ядром (5a), так и для получения 17-бензоил- (5b) и 17-формилэстратетраенов (5c) [3]. Из этих соединений в несколько стадий были получены целевые 16,17-циклогексано- и циклопропаностероиды, а также стероиды, не содержащие дополнительных заместителей в кольце D.



Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, грант 19-03-00-246.

Литература

1. Kuznetsov, Yu.V.; Levina, I.S.; Scherbakov A.M.; et al. *Eur. J. Med. Chem.*, **2018**, *143*, 670–682.
2. Kuznetsov, Yu.V.; Levina, I.S.; Scherbakov A.M.; et al. *Steroids* **2018**, *137*, 1-13.
3. Церфас М.О., Кузнецов Ю.В., Левина И.С., Заварзин И.В. *Изв. РАН, сер. Хим.*, **2019**, *12*, 2350–2354.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ГРИБЫ - ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОДУКТЫ ПИТАНИЯ, ОБОГАЩЕННЫЕ МИКРОЭЛЕМЕНТАМИ

О.М. Цивилева¹, А.И. Перфильева², Е.В. Любунь¹, В.Е. Никитина¹

¹*Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов Российской академии наук*

²*Сибирский Институт физиологии и биохимии растений Сибирского отделения Российской академии наук*

Значительные усилия по совершенствованию производства функциональных ингредиентов и натуральных питательных добавок направлены на получение микроорганизмов, биомасса которых обогащена биометаллами. Такие усилия могут быть весьма результативны с привлечением грибных культур путем их обогащения субстанциями, содержащими эссенциальные элементы. Поэтому важным направлением развития научных основ искусственного культивирования грибов является методология оптимизации минерального питания и доставки металлов(II), таких как Cu, Mn, Fe, Zn, Co. Органическая форма микроэлементов обладает значительными преимуществами перед их неорганическими прекурсорами в разных аспектах безопасности, кроме того, при условии использования в виде неорганических солей металлы малодоступны для жизнедеятельности организмов.

Углубленное изучение разнообразия метаболитов высших грибов - макромицетов актуально также в связи с разработкой новых биопрепаратов, обладающих сочетаниями биотехнологически полезных признаков с направленностью на развитие фундаментальных основ «зеленой» химической биотехнологии получения органо-неорганических материалов. Нами предложены методы получения субмикро- и нанобиокомпозитов, в которых микроэлемент - металл или селен - конъюгирован с биополимерами грибного происхождения, обладающими ценными в биотехнологическом и биомедицинском плане свойствами. Внеклеточные метаболиты грибных культур служат восстанавливающими и стабилизирующими агентами для получения элемент-содержащих частиц в момент их образования *in vivo* из нетоксичных органических форм, аминокислотных хелатов (аспартатов биогенных металлов(II)) или кумариновых комплексов.

Интерес к производным кумарина обусловлен как их широким практическим применением, так и уникальной реакционной способностью хромен-2-оновой системы в структуре молекул, которая может проявлять свойства ароматического кольца, алкена или ненасыщенного лактона. Многие природные и синтетические производные кумарина обладают ярко выраженной физиологической активностью. Одним из направлений наших исследований стали выявление антимикробных и ростостимулирующих свойств метаболитов грибных культур, полученных в условиях выращивания в присутствии соединений кумариновой природы и их комплексов с биогенными металлами(II), характеристика эффекта низкомолекулярных добавок и оценка перспектив биотехнологического использования. Получены комплексы металлов(II) с производными кумарина, вновь синтезированными коллегами из СарГУ под рук. Проф. О.В. Федотовой. Выявлена антибактериальная активность продуктов биотрансформации полученных комплексов базидиомицетами против ряда фитопатогенных бактерий, возможность создания на этой основе новых биопрепаратов – факторов регуляции устойчивости растений к фитопатогенам. При исследовании влияния систем, содержащих 4-гидроксикумариновый фрагмент, на плодоношение высших грибов оказалось, что роль индуктора способно играть вещество кумариновой природы.

В работе получены селен- или биометалл-содержащие биокомпозиты из ряда лекарственных базидиомицетов, новые данные об антибактериальных свойствах полимерных субстанций биологического происхождения. Микосинтез антимикробных агентов имеет перспективу содействия решению проблемы поиска антибиотиков и биопестицидов нового поколения.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ (грант № 17-38-50055).

АНАЛИЗ РЕПЕРТУАРОВ ЛИМФОЦИТОВ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОТЕРАПИИ И ПОЛУЧЕНИЯ ОПУХОЛЬ-СПЕЦИФИЧНЫХ КЛЕТОК

Шаронов Г.В.^{1,2,3}, Изосимова А.И.¹, Южакова Д.В.¹, Волчкова Л.Н.¹, Завьялова Д.С.¹,
Чудаков Д.М.^{1,2,3,4}

¹Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород

²Российский научный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

³Институт биоорганической химии им. Академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН,
Москва

⁴Сколковский институт науки и технологий, Москва

Иммунотерапия является сегодня одними из наиболее активно развивающихся подходов терапии рака. Арсенал доступных препаратов и методов иммунотерапии стремительно расширяется, но, в большинстве своем, они ориентированы на узкую нозологию, хотя, потенциально имеют гораздо большую сферу применения. Для рационального использования этого потенциала необходим персонализированный подход к анализу состоянию иммунной системы и её реакции на терапию. Наряду с традиционными методами оценки иммунного статуса, такими как подсчёт и фенотипирование субпопуляций лейкоцитов, анализ цитокинового и иммуноглобулинового профиля, все чаще используют анализ репертуаров лимфоцитов. Данный метод предоставляет уникальные возможности для оценки состояния и динамики адаптивного иммунитета, однако для использования этих возможностей требуется разработка соответствующих методологий. В настоящее время единые методологии такого анализа отсутствуют, что часто приводит к противоречивым выводам разных исследований.

В нашей работе мы активно используем анализ репертуаров Т- и В-лимфоцитов опухоли, дренирующих лимфоузлов и периферической крови. С его помощью нами были найдены характерные изменения репертуара опухоль-инфильтрирующих Т-лимфоцитов, обуславливающие положительный эффект терапии чекпойнт ингибиторами. Был разработан алгоритм сравнительного анализа репертуаров Т- и В- лимфоцитов, который позволяет достоверно детектировать клональные экспансии для анализа гетерогенности опухоли, а также исследованиях ответа на иммунотерапию. Подход также может быть использован для выявления потенциальных опухоль-специфичных клонов. Для извлечения репертуара мы используем РНК-секвенирование, что, наряду с репертуаром, позволяет оценить влияние иммунотерапии на состояние лимфоцитов. Для мышинной модели меланомы В16 мы создаём базу данных репертуаров Т-лимфоцитов, реактивных к определенным опухолевым антигенам.

Данная работа ведется при финансовой поддержке гранта Правительства Российской Федерации №14.W03.31.0005.

НЕКЛАССИЧЕСКИЕ ЭЛЕМЕНТЫ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МИШЕНИ ДЛЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Шашурин Д.А., Медведев О.С.

Факультет фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) является одним из основных компонентов механизма регуляции артериального давления и основной мишенью для целого ряда классов гипотензивных препаратов, используемых для длительной терапии артериальной гипертензии. Тем не менее, классические средства, механизм действия которых связан с РААС (в частности, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина-2), обладают рядом особенностей, ограничивающих возможности их применения у некоторых групп пациентов вследствие недостаточной эффективности или побочных эффектов. Современная фармакология предлагает несколько возможных решений этой проблемы, одним из которых является разработка новых групп лекарственных средств, воздействующих на «неклассические» элементы РААС, в частности ангиотензин-превращающего фермента-2 (АПФ2), различные олигопептиды-ангиотензины (АТ), их рецепторы и пептидазы, участвующие в их инактивации (Arendse et al., Pharmacol Rev 71:539–570, 2019).

В данной работе подробно рассмотрены основные «неклассические» элементы РААС, являющиеся объектами экспериментальных исследований с целью поиска новых гипотензивных средств. Представлен обзор различных классов препаратов, проходящих экспериментальные и клинические исследования, в частности, низкомолекулярных и пептидных активаторов АПФ2, агонистов рецепторов АТ₂R, а также низкомолекулярных и пептидных агонистов рецепторов АТ₁₋₇ (MAS1). Рассмотрены перспективы создания новых активаторов АПФ2, обладающих выраженным гипотензивным эффектом вследствие увеличения образования АТ₁₋₇ и активации рецепторов MAS1, с использованием новых фундаментальных данных об этом ферменте, полученных в результате его исследований в качестве белка-мишени для вируса SARS-CoV-2 (Yan et al., Science 367 (6485), 1444-1448, 2020), и современных методов молекулярного моделирования.

Исследования проведены при частичной финансовой поддержке РФФИ (проект № 15-29-01313).

НОВЫЕ N⁴-АЛКИЛ ПРОИЗВОДНЫЕ ЦИТИДИНА В КАЧЕСТВЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ И ПРОТИВОГРИБКОВЫХ АГЕНТОВ

Шевченко О.В.¹, Ясько М.В.¹, Негря С.Д.¹, Сольев П.Н.¹, Карпенко И.Н.¹,
Ефременкова О.В.², Кочетков С.Н.¹, Авданина Д.А.³, Нураева Г.К.³, Жгун А.А.³,
Александрова Л.А.¹

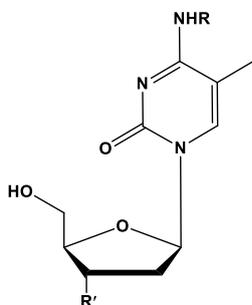
¹ Институт Молекулярной Биологии им. Энгельгардта РАН, г. Москва, ул. Вавилова, д. 32

² Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Гаузе,
г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 11, стр. 1

³ Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН,
г. Москва, Ленинский пр-т, д. 33, стр. 2

Микробные сообщества играют важную роль в разрушении объектов культурного наследия. Традиционные антисептики, используемые для темперной живописи, имеют свои ограничения, а потому необходим поиск новых современных антисептиков с широким антимикробным действием и высокой эффективностью, в то же время не представляющих опасности как для картин, так и для рабочего персонала в музеях [1].

Модифицированные нуклеозиды десятилетиями применяются в качестве противовирусных и противораковых препаратов [2]. Они принадлежат к одному из нескольких новых классов противомикробных агентов. За последние два десятилетия многократно проводились систематические исследования антибактериальной активности производных нуклеозидов [3, 4]. Противогрибковые нуклеозидные антибиотики составляют важное семейство природных соединений с характерными особенностями строения [3, 5], однако до сих пор отсутствуют сообщения о синтезе и изучении противогрибковой активности N⁴-модифицированных производных цитидина.



R = C₁₀H₂₁, C₁₂H₂₅

R' = OH, N₃, NH₂, NHC(O)CH₃,
NHCH₃, NHC₂H₅, N(C₂H₅)₂

Данная работа посвящена синтезу и изучению противобактериальной и противогрибковой активности серии N⁴-модифицированных производных 2'-дезоксцитидина, которые несут в себе протяженные группы в положении N⁴ азотистого основания, а также ряд модификаций в своем углеводном фрагменте.

Полученные соединения продемонстрировали активность против микобактерий *Mycobacterium smegmatis* и ряда грамположительных бактерий, в том числе *Staphylococcus aureus* (MIC = 24 – 200 μM), что сравнимо с активностями некоторых препаратов, используемых сегодня в медицинской практике. Наиболее перспективными являются малотоксичные производные, содержащие либо децильный, либо додецильный

заместитель в положении N⁴ цитидина.

Наибольший интерес представляет высокая ингибиторная активность N⁴-модифицированных цитидинов в отношении нитчатых грибов, которые могут, в том числе, повреждать предметы живописи. Сублетальные дозы в таком случае составляли 0.7-3 мМ. Наилучшую активность продемонстрировали 3'-амино- и 3'-этиламино-N⁴-додецил-2',3'-дидезокси-5-метилцитидины.

Благодарности: исследование проведено при поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (гранты №№ 20-04-00094, 20-34-90056 и 17-29-04349)

[1] Zhgun et al, PloS ONE, 2020, [2] De Clercq, E. *Curr. Opin. Virol.* **2012**, 572. [3] Serpi M, Ferrari V, Pertusati F. *J Med Chem.* 2016;59(23):10343; [4] Shmalenyuk, E.R. et al. *Russian Chem. Rev.* **2013**, 82, 896; [5]. Niu G., Zheng J., Tan H. *Sci China Life Sci.* 2017 60:939.

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НА ОСНОВЕ *para*-КУМАРОВОЙ КИСЛОТЫ, СОДЕРЖАЩЕЙ ИЗОБОРНИЛЬНЫЕ ГРУППЫ

О.Г. Шевченко¹, Е.В. Буравлёв², И.А. Дворникова², А.В. Кучин²

¹ Институт биологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук
167982, г. Сыктывкар, ул. Коммунистическая, 28

² Институт химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук
167000, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 48

para-Кумаровые кислоты являются представителями фенилпропаноидов – вторичных растительных метаболитов, проявляющих широкий спектр биологической активности. Соединения с каркасом этих кислот часто встречаются в различных природных источниках, а их аналоги могут быть получены синтетически.

В настоящей работе впервые представлен синтез и исследование антиоксидантных свойств серии новых производных на основе *para*-кумаровой кислоты, содержащей в фенольном фрагменте заместители с изоборнильной структурой. Основные превращения продемонстрированы на схеме: на основе соединения **1** получен альдегид **2** (выход 70%), его взаимодействием с малоновой кислотой синтезирована кислота **3** (выход 78%), исходя из которой были получены сложные эфиры **4–6** и амиды **7–10** (выходы 35–81%).

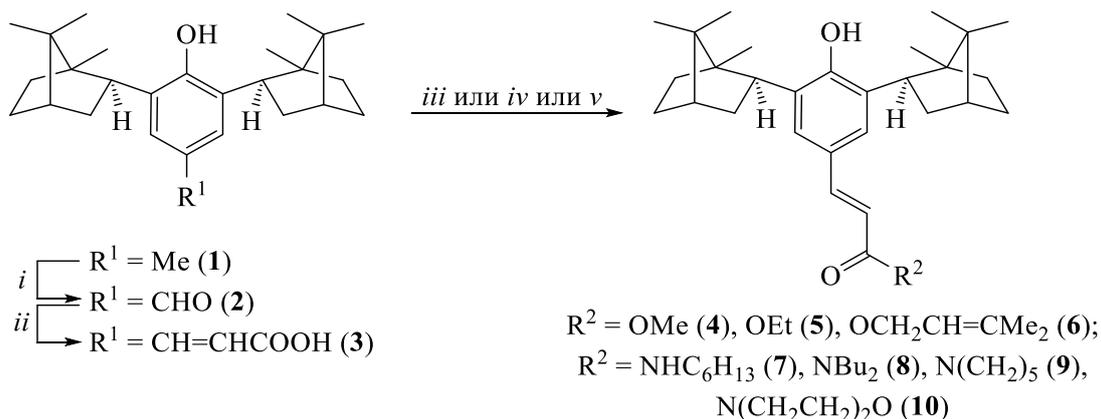


Схема. Синтез соединений **2–10**. Реагенты и условия: *i*. Br₂ (избыток), *t*-BuOH, 75°C, 45 мин; *ii*. Малоновая кислота, Py, пиперидин, PhH, 80°C, 6 ч; *iii*. MeOH или EtOH, H₂SO₄, кипячение, 2 ч; *iv*. SOCl₂, кипячение, 30 мин, затем пренол, Et₃N, кипячение, 4 ч; *v*. SOCl₂, кипячение, 30 мин, затем амин, 20°C, 1 ч.

Для полученных соединений проведена сравнительная оценка антиоксидантных (АО) свойств на моделях *in vitro* (антирадикальная активность в тесте с DPPH, АО активность на субстрате, содержащем животные липиды, АО и мембранопротекторные свойства на модели окислительного гемолиза эритроцитов). Обнаружено, что амид с морфолиновым фрагментом **10** обладал наибольшей АО способностью и существенно превосходил препараты сравнения (кислоту **3**, ВНТ) [1].

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-03-00950_а.

Литература

[1] E.V. Buravlev, I.A. Dvornikova, O.G. Schevchenko, A.V. Kutchin. *Chem. Biodiversity* **2019**, *16*, e1900362.

РОЛЬ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ В РЕГУЛЯЦИИ ОБРАЗОВАНИЯ ПРОВСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

Н.Л. Шимановский, Т.А. Федотчева

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1

Регуляция стероидами функций клеток-мишеней, в том числе иммунокомпетентных, принимающих участие в иммунном ответе при вирусных инфекциях, осуществляется через специфические рецепторы стероидных гормонов и сбалансированную совокупность сигнальных путей. Нарушение указанного равновесия по любым причинам, экзогенным (экологические факторы, лекарственные препараты) или эндогенным (полиморфизм генов рецепторов или ферментов метаболизма) повышает риск развития неблагоприятных исходов при вирусных заболеваниях. Сведения о гетерогенности стероидных рецепторов с их специфическими функциями в клетках иммунной системы помогают понять причины гендерных и возрастных особенностей развития и течения вирусных инфекций, позволяют разрабатывать схемы персонализированной терапии. Клетками первой линии защиты от патогенов являются эндотелиоциты, кератиноциты, эпителиальные клетки слизистых и фибробласты, которые не только формируют физический барьер, секретируют хемокины и цитокины, но и экспрессируют рецепторы половых стероидов и глюкокортикоидов.

Эстрогенные рецепторы экспрессированы во всех иммунных клетках. Противовоспалительное действие эстрогенов обусловлено подавлением образования интерлейкинов 6, 1 β , TNF- α моноцитами и макрофагами (основных факторов цитокинового шторма при COVID-19), а также образования интерлейкина 17 TH17-хелперами. Важно, что эстрадиол стимулирует образование антител В-клетками. На модели мышей с острым воспалением легких и инфильтрацией полиморфноядерными лейкоцитами показана способность эстрадиола снижать уровень интерлейкинов 6, 1 β и молекулы межклеточной адгезии¹. У самок мышей, инфицированных SARS-CoV, наблюдается снижение поражения легких и смертности (с 80 до 20%) по сравнению с самцами. Кастрация самцов не влияла на проявления заболевания, а овариотомия у самок повышала смертность до уровня, который наблюдался у самцов. Рецепторы другого женского полового гормона прогестерона также выявлены в большинстве иммунных клеток. Кроме того, прогестерон имеет сродство к глюкокортикоидным и минералокортикоидным рецепторам, которые также принимают участие в регуляции воспалительных реакций. В результате под влиянием прогестерона происходит снижение образования провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-12 в макрофагах и дендритных клетках человека и экспериментальных животных. Концентрации прогестерона, наблюдающиеся в лютеиновую фазу менструального цикла, защищали от летальной пневмонии, вызываемой вирусом гриппа А. У этих мышей прогестерон снижал интенсивность пневмонии, улучшал функцию легких и способствовал репарации и пролиферации клеток легких. Прогестерон также проявлял противирусное действие в клетках VeroE6, инфицированных SARS-CoV2.

Прогестины стимулируют синтез специального белкового фактора, способствующего дифференцировке CD4⁺ Т клеток и их превращению в Т клетки типа 2 (Th2), секретирующие противовоспалительные цитокины IL-4, IL-5, and IL-10. Тестостерон повышает продукцию активных форм кислорода макрофагами и способствует развитию воспалительной реакции. Поскольку глюкокортикоиды, несмотря на эффективное ингибирование гиперактивности иммунной системы при вирусных инфекциях, снижают скорость появления защитных антител, следует обратить внимание на половые стероиды, которые более избирательно регулируют выработку иммунотропных цитокинов, с целью синтеза стероидов с оптимальной иммуномодулирующей активностью.

Работа выполнена при частичной поддержке РФФИ (грант № 19-015-00195-а).

МОНИТОРИНГ МЕТАБОЛИЗМА И ВЯЗКОСТИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ПРИ ТЕРАПИИ – НОВОЕ ОБ ИЗВЕСТНЫХ ХИМИОПРЕПАРАТАХ

**М.В. Ширманова¹, М.М. Лукина¹, Л.Е. Шимолина¹, В.В. Дуденкова¹, М.К. Куимова²,
Е.В. Загайнова^{3,1}**

¹Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

²Имперский колледж Лондона, Великобритания

³ННГУ им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, Россия

Повышение эффективности химиотерапии – одна из актуальных проблем современной онкологии. Многочисленные данные последних лет указывают на то, что эффекты стандартных химиопрепаратов на клеточном уровне не объясняются одним лишь взаимодействием препаратов с целевой мишенью (ядерной ДНК или микротрубочками), а включают в себя целый спектр реакций, связанных с другими компонентами клетки. Например, сообщается о влиянии химиопрепаратов на митохондриальную функцию и биофизические свойства мембран.

Современный метод флуоресцентной время-разрешенной микроскопии с использованием химических и генетически-кодируемых сенсоров и собственной флуоресценции клеток позволяет регистрировать разнообразные физико-химические параметры и наблюдать в динамике клеточные изменения, сопровождающие ответ на терапию. В частности, путем визуализации времени жизни флуоресценции (FLIM, Fluorescence Lifetime Imaging Microscopy) метаболических кофакторов НАД(Ф)Н и ФАД возможна оценка метаболического статуса опухолевых клеток, а с применением экзогенно вводимых флуоресцентных молекулярных роторов – анализ микровязкости клеточных мембран. В своих исследованиях мы разработали подходы к оценке метаболизма и вязкости на основе FLIM-микроскопии на клеточных культурах *in vitro* и экспериментальных опухолях животных *in vivo* и изучили изменение указанных параметров при химиотерапии.

Мы выявили, что метаболические изменения имеют схожий характер для препаратов с различным механизмом действия – обнаружено увеличение фракции связанного с белком НАД(Ф)Н и увеличение редокс-отношения ФАД/НАД(Ф)Н, что указывает на сдвиг метаболизма в сторону окислительного фосфорилирования. Эти изменения наблюдались при химиотерапии в опухолевых клетках различного генеза и, что особенно важно, регистрировались на ранних этапах лечения – до появления признаков клеточной гибели, патоморфологических нарушений и уменьшения опухолей в размерах. Таким образом, можно говорить о том, что метаболические изменения являются ранней и довольно универсальной реакцией на химиотерапевтическое воздействие, а их наблюдение может стать способом оценки раннего ответа опухолей на терапию.

Мониторинг вязкости цитоплазматических мембран раковых клеток при лечении цисплатином показал значительное увеличение вязкости при длительном воздействии, которое отмечалось во всех клетках, независимо от их дальнейшей судьбы – гибели или выживания. С помощью масс-спектрологии ToF-SIMS получено подтверждение, что нарушение вязкости вызвано изменениями липидного состава мембран. Поскольку клеточная мембрана является первым барьером на пути проникновения препарата в клетку, очевидно, что повышение вязкости может иметь последствия для дальнейшей диффузии препарата.

Понимание механизмов взаимодействия препаратов с клеткой открывает пути для преодоления лекарственной устойчивости.

Исследование метаболизма проводится в рамках гранта РФФИ № 20-65-46018, исследование вязкости - в рамках гранта РФФИ № 20-14-00111.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ВОДОРОДА В ВЫДЫХАЕМОМ ВОЗДУХЕ У КРЫС

И.В. Широков¹, С.С. Трунов², А.Ю. Иванова², П.В. Лужнов¹, О.С. Медведев²

¹Московский государственный технический университет им. Н.Э. Баумана, ф-т «Биомедицинская техника», каф. БМТ2, Россия, 105005, г. Москва, 2-я Бауманская ул., д. 5, стр. 1, Тел.: (977)598-71-43; ²Московский государственный университет, ф-т «Фундаментальной медицины», каф. Фармакологии, Россия, 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, корпус 1 Тел.: (495) 932-88-14

E-mail: shirokoviv@student.bmstu.ru

В настоящее время активно изучаются биологические свойства молекулярного водорода. Показано, что молекулярный водород является селективным антиоксидантом: водород нейтрализует наиболее токсичные оксиданты, образующиеся при различных патологиях, и в то же время слабо взаимодействует с биологически важными оксидантами. При этом имеется множество работ, где изучаются антиапоптозные и противовоспалительные эффекты молекулярного водорода. На данный момент не выявлено негативного воздействия со стороны молекулярного водорода на организм.

Данная работа посвящена определению концентрации водорода в организме небольших лабораторных животных. Для оценки количества водорода в организме исследовалась концентрация водорода в выдыхаемом воздухе у лабораторных крыс. В ходе эксперимента использовались десять самцов крыс линии Вистар. Экспериментальная установка была разработана и протестирована на основе анализа ранее опубликованных работ других авторов. В эксперименте использовался классический водородный дыхательный тест с лактулозной нагрузкой. Предложены некоторые изменения в экспериментальной установке, которые в дальнейшем должны повысить качество получаемых данных.

Была разработана концепция, согласно которой в следующих экспериментах воздухообмен между емкостью для животных и внешним воздухом не будет осуществляться на протяжении всего времени измерения, а жизнедеятельность животного будет поддерживаться системой жизнеобеспечения. Система включает в себя автоматическую систему подачи водородной воды, абсорбент углекислого газа, детектор критической концентрации кислорода, который подключен к автоматической системе подачи кислорода из баллона.

Планируется экспериментально подтвердить, что диета может влиять на состав кишечной микрофлоры в сторону увеличения водород продуцирующих бактерий, что может послужить основой для разработки новых терапевтических и профилактических методик. В дальнейшем эта работа должна послужить основой для разработки новых методов водородной терапии.

Исследования проведены при частичной финансовой поддержке РФФИ (проект № 15-29-01313).

Литература

- [1] I. Ohsawa et al., “Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals”, Nat. Med., vol. 13, no. 6, pp. 688–694, 2007.
- [2] X. Sun, S. Ohta, and A. Nakao, Hydrogen Molecular Biology and Medicine. Springer, 2015.
- [3] L. Hartmann, D. Taras, B. Kamlage, and M. Blaut, “A new technique to determine hydrogen excreted by gnotobiotic rats”, Lab. Anim., vol. 34, no. 2, pp. 162–170, 2000.
- [4] S. De Maistre et al., “Colonic fermentation promotes decompression sickness in rats”, Sci. Rep., vol. 6, no. 1, pp. 1–7, 2016.

СКАФФОЛД-БЕРЕЖЛИВАЯ РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВ ДЛЯ МАЛЫХ МЕДХИМИЧЕСКИХ УНИВЕРСИТЕТСКИХ ГРУПП С ПРИМЕНЕНИЕМ АНАЛИЗА ВКЛАДОВ ФРАГМЕНТОВ

Д.А. Шульга, Н.Н. Иванов, В.А. Палюлин

Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Среди существенных контрмер, предлагаемых против известного “снижения производительности исследований и разработки” в области разработки лекарств, можно особо выделить подход, основанный на фрагментной разработке лекарств (FBDD), а также выстраивание широкой сети коллабораций в рамках модели “Открытых инноваций”. В частности, малые медицинско-химические университетские группы (ММУГ) начали принимать активное участие в процессе разработки лекарств.

ММУГ, как правило, сфокусированы на и обладают наибольшей компетенцией в синтезе определенных химических фрагментов, которые могут быть использованы в качестве скаффолдов для новых лекарств. Несмотря на то, что фокус на определенном скаффолде естественным образом соотносится с фрагментным подходом (FBDD), сами классические инструменты фрагментного подхода подразумевают использование дорогостоящих экспериментальных методов установления геометрии и энергии связывания фрагментов, как правило недоступных таким группам. Поэтому в большинстве случаев ММУГ стартуют не с фрагментов как таковых, а с малых молекул, содержащих эти фрагменты наряду с другими заместителями, которые демонстрируют экспериментальную активность на уровне соединения хита. Однако дальнейшая систематическая разработка сталкивается с трудностями, вызванными недостатком информации относительно предполагаемых мод связывания молекул с мишенью, а также понимания, насколько существенную роль в связывании и активности играет выделенный скаффолд.

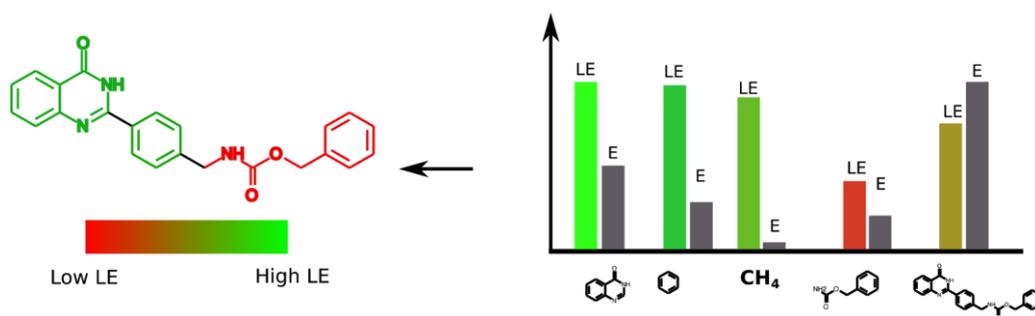


Рисунок. Пример выделения вкладов фрагментов лиганда на основании его позиции связывания с молекулярной мишенью.

Мы предлагаем *in silico* подход, в котором молекула лиганда разбивается на фрагменты с последующей оценкой вклада каждого фрагмента (в позиции лиганда) в общую энергию связывания лиганда при помощи оценочных функций (Рисунок). Используя гипотезу о том, что определенные фрагменты (предпочтительно и выделенный скаффолд) вносят наибольший вклад в аффинность, тогда как остальные фрагменты обеспечивают селективность и благоприятные ADMET свойства, ММУГ способны разумно и последовательно генерировать новые структуры, в которых вклад скаффолда существенен, а его позиция в сайте связывания с большей вероятностью сохранится при последующих модификациях структуры. Мы демонстрируем полезность предлагаемого подхода анализа вкладов фрагментов на нескольких примерах и очерчиваем перспективы дальнейшего развития подхода.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ (проект № 14-03-32096).

ПОСТЕРНЫЕ ДОКЛАДЫ

ВЛИЯНИЕ БИОПОЛИМЕРОВ НА ПРОЦЕССЫ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ СУЛЬФАСАЛАЗИНА ИЗ МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКИХ КАРКАСОВ НА ОСНОВЕ γ -ЦИКЛОДЕКСТРИНА

А.А. Гарибян^{1,2}, М.А. Агафонов¹, И.Л. Критский¹, И.В. Терехова¹

¹*Институт химии растворов им. Г.А.Крестова РАН, Иваново, Россия*

²*Ивановский государственный университет, Иваново, Россия*

Металлоорганические каркасы (МОК) – это гибридные материалы, состоящие из катионов металлов, связанных с жесткими органическими лигандами таким образом, что образуются трехмерные пористые структуры. Относительно недавно были получены МОК на основе циклодекстринов – циклических олигосахаридов природного происхождения. Циклодекстриносодержащие МОК благодаря развитой пористой поверхности и биосовместимости могут использоваться в фармацевтике в качестве систем доставки лекарств.

В данной работе рассматривается МОК на основе молекул γ -циклодекстрина, координированных через ионы калия (γ ЦД-МОК). γ ЦД-МОК, полученный методом диффузии паров антирастворителя, предложен как носитель сульфасалазина (SSZ) – плохорастворимого лекарственного соединения, применяющегося в лечении ревматоидного артрита и других воспалительных заболеваний. Цель работы состояла в получении и исследовании свойств композитов γ ЦД-МОК/SSZ с содержанием фармакологически значимых полимеров, с помощью которых можно контролировать скорость растворения лекарственного соединения в биологически значимых средах.

Иммобилизация SSZ в γ ЦД-МОК производилась методом сорбции из спиртового раствора. Дополнительно в состав полученного композита γ ЦД-МОК/SSZ были введены различные биополимеры. Полученные образцы γ ЦД-МОК/SSZ и γ ЦД-МОК/SSZ/полимер были охарактеризованы физико-химическими методами. Процессы растворения γ ЦД-МОК/SSZ и γ ЦД-МОК/SSZ/полимер были исследованы в буферных растворах с физиологическим значением pH=6.8. Полученные результаты были проанализированы с точки зрения влияния γ ЦД-МОК и полимеров на скорость растворения сульфасалазина.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант №18-29-04023).

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К СИНТЕЗУ 4,5-ДИГИДРОТИАЗОЛОВ

В.В. Малюга¹, Д.А. Аксенов¹, А.В. Аксенов¹, Н.А. Аксенов¹, М.А. Рубин^{1,2}

¹Северо-Кавказский Федеральный университет, Ставрополь, Россия
355009, Россия, г. Ставрополь, ул. Пушкина, д. 1.

²Канзасский университет, Лоренс, США
66045, United States, Lawrence, Kansas, 1251 Wescoe Hall Drive
aaksenov@ncfu.ru

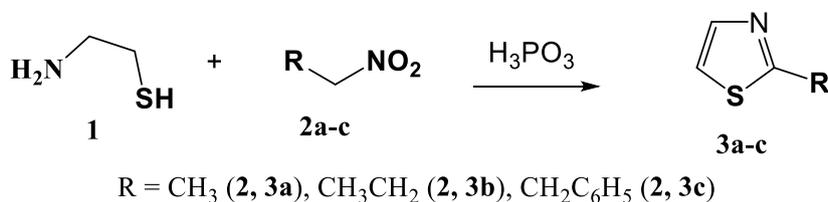
Современная органическая химия во многом существует благодаря интересу фармацевтической промышленности к созданию новых синтетических препаратов, а также модификации уже имеющихся для увеличения активности и снижения токсичности. Решение этой задачи не может быть реализовано без использования новых подходов к синтезу, что порождает определенный интерес к поиску новых эффективных синтетических методов. Такие методы не должны включать использование тяжелых металлов и других токсичных соединений, от которых впоследствии будет тяжело очистить конечный продукт. Поэтому постоянный поиск методов сборки новых структур, позволяющих эффективно нарабатывать большие библиотеки соединений для скрининга биологической активности, остается актуальной задачей.

Именно к такого рода соединениям относятся производные тиазолов, в том числе частично гидрированные.

В течение ряда лет нас интересовала электрофильная активация нитроалканов и их реакции с различными нуклеофильными соединениями.

Именно такой подход лег в основу нашего нового подхода к таким соединениям.

Оказалось, что нагревание 2-аминоэтантиола **1** с алифатическими нитросоединениями **2** в фосфористой кислоте позволяет получить 4,5-дигидротиазолы **3** со средним выходом 33-46%.



Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 19-03-00308а, Министерства образования и науки Российской Федерации 0795-2020-031.

РЕАКЦИЯ 2-АМИНОБЕНЗИЛАМИНОВ С АЛИФАТИЧЕСКИМИ НИТРОСОЕДИНЕНИЯМИ В ПФК

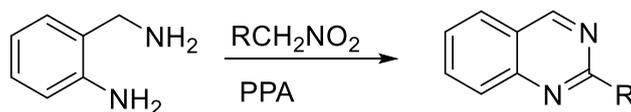
В. В. Малюга¹, Д. А. Аксенов¹, А.В. Аксенов¹, Н.А. Аксенов¹, М.А. Рубин^{1,2}

¹Северо-Кавказский Федеральный университет, Ставрополь, Россия
355009, Россия, г. Ставрополь, ул. Пушкина, д. 1.

²Канзасский университет, Лоренц, США
66045, United States, Lawrence, Kansas, 1251 Wescoe Hall Drive
aaksenov@ncfu.ru

Алифатические нитросоединения являются перспективными реагентами для электрофильной С-Н активации. Взаимодействие протонитрованных аци-форм нитросоединений с аренами в кислой среде должно приводить к образованию соответствующих арилоксимов, которые, в свою очередь, могут вступать в широкий круг превращений, позволяя получать анилиды, анилины, кетоны, альдегиды, различные вторичные продукты перегруппировок. На деле оказывается, что *аци*-формы нитросоединений не слишком электрофильны и могут взаимодействовать с ограниченным кругом С-нуклеофильных частиц. Реакция осложняется и тем фактом, что в кислой среде равновесие неблагоприятно и содержание *аци*-формы незначительно. Недавно нами был разработан способ стабилизации аци-форм с помощью фосфорилирования в ПФК. Был изучен ряд превращений с различными С, N, O – нуклеофилами.

В тоже время с алифатическими аминами эти превращения изучены не были. Настоящая работа направлена на разработку новых методологий построения гетероциклических соединений с использованием процессов электрофильной активации нитроалканов под действием сильных фосфорилирующих, реагентов. В частности, было реализовано построение циклов, используя реакции нитроалканов в ПФК с бензиламинами.



R=H, Me, Et, Pr, Bu, CH₂Ph

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ 20-33-90027, 19-03-00308а, Министерства образования и науки Российской Федерации 0795-2020-031.

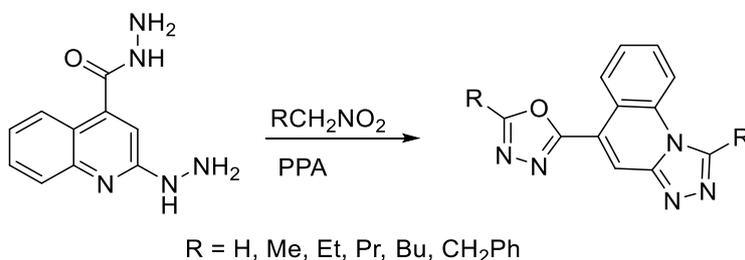
РЕАКЦИЯ ГИДРАЗИДОВ 2-ГИДРАЗИНОХИНОЛИН-4-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ С АЛИФАТИЧЕСКИМИ НИТРОСОЕДИНЕНИЯМИ В ПФК

Н.А. Аксенов¹, Н.К. Кирилов¹, Д. А. Аксенов¹, А.В. Аксенов¹, М.А. Рубин^{1,2}

¹Северо-Кавказский Федеральный университет, Ставрополь, Россия
355009, Россия, г. Ставрополь, ул. Пушкина, д. 1.

²Канзасский университет, Лоренц, США
66045, United States, Lawrence, Kansas, 1251 Wescoe Hall Drive
aaksenov@ncfu.ru

По мере развития медицинских технологий сердечно-сосудистые заболевания уверенно уступают первенство онкологическим. Так, причиной каждой шестой смерти в мире являются именно последние. Высокая летальность в развивающихся странах связана прежде всего с поздней диагностикой и, как следствие, выявлением заболевания на поздних стадиях, на которых активно протекают процессы метастазирования. Наряду с этим, злокачественные новообразования быстро меняются и приспосабливаются к применяемой терапии, что особенно важно при случаях рецидива. Это обуславливает необходимость постоянного поиска новых препаратов, особенно, воздействующих на новые мишени в клетке. Данный проект посвящен разработке новых, оригинальных синтетических мотивов, позволяющих эффективно нарабатывать библиотеки новых соединений с большой вариативностью заместителей. В основе проекта лежит разработанная в нашей лаборатории методика активации алифатических нитросоединений полифосфорной кислотой и их реакция с нуклеофильными реагентами. В частности, эта работа посвящена реакциям активированных нитросоединений с гидразинами, включая ацилгидразины, гетарил- и арилгидразины с образование различных гетероциклических соединений.



Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ 20-33-90026, 18-33-20021 мол_а_вед, Министерства образования и науки Российской Федерации 0795-2020-031.

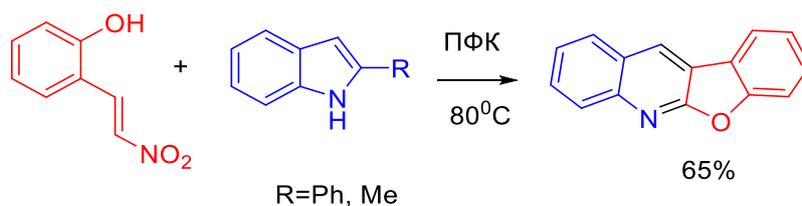
СИНТЕЗ КИСЛОРОДНОГО АНАЛОГА НЕОКРИПТОЛЕПИНА

Н.А. Аксенов¹, А.З. Гасанова¹, Д.А. Аксенов¹, А.В. Аксенов¹, М.А. Рубин^{1,2}

¹Северо-Кавказский Федеральный университет, Ставрополь, Россия
355009, Россия, г. Ставрополь, ул. Пушкина, д. 1.

²Канзасский университет, Лоренс, США
66045, United States, Lawrence, Kansas, 1251 Wescoe Hall Drive
aaksenov@ncfu.ru

Индольная кольцевая система является важным компонентом многих препаратов и нескольких тысяч алкалоидов, проявляющих различные по своей природе физиологические активности. Было установлено, что более четверти всех известных алкалоидов являются производными индола. Более десятка алкалоидов было извлечено из корней южно-африканского растения *Cryptolepis Sanguinolenta*, многие из которых проявляют противомалярийную и противоопухолевую активности. Алкалоиды данного растения в основном представлены тетрациклическими системами, содержащими индольное ядро, например, индоло[3,2-*b*]хинолин, индоло[2,3-*b*]-хинолин и индоло[3,2-*b*]бензазепин. Данная работа посвящена разработке принципиально нового подхода к синтезу кислородных аналогов индолохинолинов на основе открытой ранее в нашей лаборатории реакции расширения пиррольного цикла в индолах.



Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ 20-33-90049, Министерства образования и науки Российской Федерации 0795-2020-031.

НЕКАТАЛИЗИРУЕМЫЕ ПЕРЕХОДНЫМИ МЕТАЛЛАМИ КРОСС-ДЕГИДРОГЕНАТИВНЫЕ СОЧЕТАНИЯ ЦИКЛИЧЕСКИХ АЛЬДОНИТРОНОВ С NH-СОДЕРЖАЩИМИ АЗОЛАМИ

А.А. Акулов,¹ М.В. Вараксин,^{1,2} В.Н. Чарушин,^{1,2} О.Н. Чупахин^{1,2}

¹ УрФУ им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19
² Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского, 620041, г. Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 22

E-mail: a.a.akulov@urfu.ru

Циклические нитроны представляют собой класс соединений, широко зарекомендовавших себя в последние десятилетия не только в качестве эффективных ловушек свободных радикалов и потенциальных терапевтических средств, но и в роли разносторонних химических синтонов, позволяющих получать азагетероциклические производные разнообразной архитектуры. При этом одним из наиболее перспективных подходов к модификации таких соединений является методология прямой функционализации C(sp²)-Н связи в альдонитронной компоненте, позволяющая добиться существенной стадийной экономии процесса.

На примере модельных циклических альдонитронов, 2*H*-имидазол-1-оксидов **1** (Схема 1), нами было показано, что подобные субстраты могут быть вовлечены в реакции кросс-дегидрогенативного сочетания не только с углерод-центрированными [1], но также и с азот-центрированными синтонами. В частности, хорошо себя проявил в качестве реактантов ряд NH-содержащих азолов **2**, в том числе содержащих в своей структуре различные функциональные заместители. При этом нам удалось избежать необходимости задействования катализа переходными металлами для осуществления подобных реакций – вместо этого в качестве медиатора был успешно применен «зеленый» реагент Selectfluor[®]. Кроме того, существенного увеличения выходов продуктов удалось добиться при воздействии на реакционные массы видимого излучения в синем диапазоне длин волн. С использованием описанного подхода были получены 25 азолил-замещенных циклических кетонитронов **3** с выходами вплоть до 94 %.

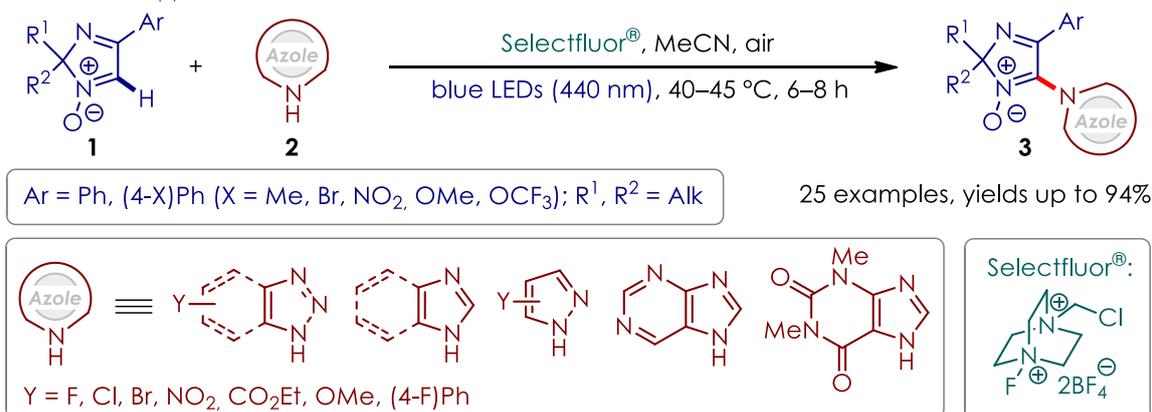


Схема 1 – Сочетания 2*H*-имидазол-1-оксидов **1** с NH-содержащими азолами **2**

Стоит заметить, что проведенные исследования механизма обсуждаемых сочетаний позволили сделать вывод о их радикальной природе. В настоящее время в нашей лаборатории продолжается работа по расширению рамок применения разработанного подхода, а также проводится изучение биологической активности вновь синтезированных нитронных производных **3**.

Исследование проводилось при финансовой поддержке Российского научного фонда в рамках научного проекта 20-43-01004.

Литература

[1] Akulov A.A., Varaksin M.V., Charushin V.N., Chupakhin O.N. // ACS Omega. 2019. Vol. 4. P. 825–834.

НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ГИДРОКСАМОВЫХ КИСЛОТ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ СКАФФОЛДОВ

Ю.Р. Александрова¹, Е.В. Суслов², Е.С. Можайцев², А.А. Мункуев²,
С.Г. Клочков¹, М.Е. Неганова¹

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологически активных веществ Российской академии наук, Россия, 142432, Московская обл., г. Черноголовка, Северный проезд, 1

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, Россия, 630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 9

Направленный синтез и комплексное исследование биологической активности потенциальных лекарственных препаратов для фармакологической коррекции нейродегенеративных заболеваний, является одной из востребованных задач современной медицинской химии. На сегодняшний день доминирующей стратегией при поиске потенциальных нейропротекторных агентов является создание мультитаргетных соединений, способных воздействовать на несколько молекулярных мишеней, участвующих в патогенезе заболевания. В качестве таких биомишеней могут рассматриваться процессы, связанные с окислительным стрессом, а также ферменты класса гистоновых деацетилаз, нарушение экспрессии которых в последнее время приобретает всё большее значение в развитии нейропатологий, в том числе за счёт потенциальной обратимости эпигенетических модификаций.

В результате выполнения цикла синтетических работ были получены новые оригинальные гидроксамовые кислоты на основе природных скаффолдов, прежде всего моноциклических терпенов, и проведён их первичный скрининг с целью поиска потенциальных нейропротекторов. Исследование антиоксидантного статуса синтезированных соединений было произведено по их способности ингибировать процесс перекисного окисления липидов гомогената мозга крыс, а влияние гидроксамовых кислот на активность фермента гистоновой деацетилазы 6 (HDAC6) было оценено флуоресцентным методом, основанном на изучении кинетики деацетилирования субстрата в присутствии фермента.

Нами было установлено, что большинство исследованных гидроксамовых кислот обладает антиоксидантными свойствами, что выражается в ингибировании ими перекисного окисления липидов, инициированного ионами двухвалентного железа. Анализ влияния данных соединений на активность HDAC6, сверхэкспрессия которой наблюдается при болезни Альцгеймера, для большинства синтезированных веществ показал их ингибирующее действие по отношению к данному ферменту, снижая его активность дозозависимым образом до $32,57 \pm 0,15\%$ (для соединения **MS-333**). Поскольку известно, что нейродегенеративные заболевания сопровождаются нарушениями регуляции транскрипции, приводящими к гибели нервных клеток, подобный эффект гидроксамовых кислот, выражающийся в способности регулировать уровень ацетилирования гистонов, позволяет предположить наличие у данных соединений нейропротекторных свойств.

Таким образом, гидроксамовые кислоты на основе природных скаффолдов, обладающие антиоксидантными свойствами и способностью модулировать активность фермента гистоновая деацетилаза 6, могут быть рекомендованы к дальнейшим исследованиям с целью установления возможных механизмов их нейропротекторных свойств.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФ № 19-73-10195.

СИНТЕЗ И АНТИПРОЛИФЕРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ НАФТО[2,3-G]ХРОМЕН- И НАФТО[2,3-G]ХИНОЛОН-3-КАРБОКСАМИДОВ

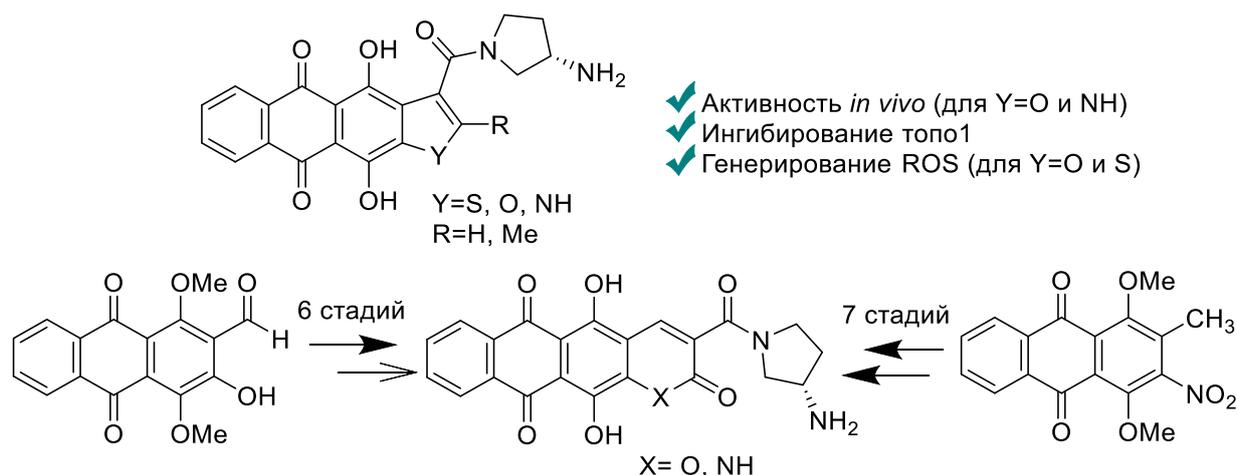
Д.В. Андреева¹, В.А. Литвинова^{1,2}, А.С. Тихомиров^{1,2}, Л.Г. Деженкова¹, А.Е. Щекотихин^{1,2}

¹НИИНА им. Г.Ф. Гаузе, 119021, Москва, ул. Б. Пироговская, 11

²РХТУ им. Д.И. Менделеева, 125047, Москва, Миусская пл., 9

В ряду гетероциклических производных антрахинона найдены соединения, обладающие антипролиферативной активностью с мультитаргетным действием на опухолевые клетки. Обнаружено, что антрафуран-, антратиофен- и нафтоиндол-3-карбоксамиды, содержащие 3-аминопирролидиновый фрагмент, проявляют цитотоксическую активность в низких микромолярных концентрациях, а также ингибируют топоизомеразу I и вызывают апоптоз раковых клеток [1, 2]. Важно отметить, что производные антрафурана и нафтоиндола при парентеральном введении продемонстрировали терапевтическую эффективность в отношении лейкемии P388 *in vivo* [3]. Поэтому для дальнейшего изучения связи структура-активность гетероаренантрахинонов разработаны новые схемы синтеза и получены шестичленные аналоги, содержащие наиболее перспективный 3-аминопирролидиновый остаток в боковой цепи.

Нафто[2,3-g]хромен-3-карбоксамид был получен в 6 стадий из 3-гидрокси-1,4-диметокси-9,10-диоксоантрацен-2-карбальдегида. Его 1-аза-аналог, нафто[2,3-g]хинолон-3-карбоксамид, синтезирован из 1,4-диметокси-2-метил-3-нитроантрацен-9,10-диона по 7-и стадийной схеме. Структура всех полученных соединений доказана методами ЯМР-спектроскопии и масс-спектроскопии высокого разрешения, а чистота конечных производных подтверждена методом ВЭЖХ. Антипролиферативная активность (МТТ-тест) новых карбоксамидов была оценена на линии аденокарциномы молочной железы MCF7. Анализ связи структура-активность показал, что замена пятичленных гетероциклов на шестичленные приводит к снижению активности: 50-% ростиингибирующая концентрация (IC₅₀) для нафто[2,3-g]хромен-3-карбоксамиды составила 26 мкМ, а у нафто[2,3-g]хинолон-3-карбоксамиды >50 мкМ. Полученные данные подчёркивают важность пятичленных гетероциклов, конденсированных с антрахиноном, для наличия противоопухолевых свойств у данного хемотипа.



Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ в рамках научного проекта № 20-33-70209.

1. А.Е. Shchekotikhin *et al.* *Eur. J. Med. Chem.*, **2016**, 112, 114.
2. А.С. Tikhomirov *et al.* *Eur. J. Med. Chem.*, **2020**, 199, 112294.
3. Н.М. Treshalina *et al.* *Eur. J. Pharm. Sci.*, **2017**, 109, 631.

РАЗРАБОТКА БИОЧИПОВ НА ОСНОВЕ МАКРОПОРИСТЫХ МОНОЛИТНЫХ СОРБЕНТОВ ДЛЯ ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО ДЕТЕКТИРОВАНИЯ ВИРУСА ГЕПАТИТА С

М.В. Антипчик¹, Е.С. Сеницына¹, Д.С. Поляков³, Т.Б. Тенникова², Е.Г. Коржикова-Влах^{1,2}

¹Институт высокомолекулярных соединений российской академии наук,
Санкт-Петербург, Россия

²Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

³Институт химии, Санкт-Петербургский государственный университет,
Санкт-Петербург, Россия

Биочипы представляют собой устройства, принцип действия которых основан на биологическом распознавании, т.е. на способности аналита образовывать аффинный комплекс с иммобилизованным на поверхности материала лигандом. В настоящее время биочипы широко применяются для определения различных диагностических маркеров. Главными преимуществами использования подобных систем для решения практических задач биотестирования является удобство проведения процессов, высокая чувствительность анализа и возможность автоматизации процесса.

Одними из потенциальных материалов для получения биочипов являются макропористые монолитные сорбенты. Данные носители представляют собой 3-D материалы, применение которых позволяет значительно повысить чувствительность анализа, поскольку образование аффинного комплекса будет происходить как на поверхности, так и внутри слоя материала. Целью данной работы была разработка биочипов на основе макропористых монолитных сорбентов для высокочувствительной диагностики вируса гепатита С (ВГС).

В ходе работы синтез носителей на основе сополимера глицидилметакрилата с диэтиленгликольдиметакрилатом в формате тонкого слоя осуществлялся в ячейках, сформированных на поверхности стеклянных пластин, с использованием фоточувствительного инициатора. Средний размер пор макропористых слоев изучался с использованием метода эталонной порометрии. Морфология поверхности монолитных материалов исследовалась методом сканирующей электронной микроскопии.

Биочипы были получены посредством модификации поверхности полученных материалов фрагментом клеточного рецептора CD81 или антителами к поверхностному рекомбинантному белку E2 ВГС с использованием прямых методов ковалентной иммобилизации, за счет реакции аминокрупп белка с функциональными эпоксидными группами, локализованными на поверхности материала матрицы. Нанесение иммобилизуемых соединений осуществлялось на каждый биочип точно в 10-кратных повторах в количестве 200 пл на спот с помощью бесконтактного наноспоттера. Специфические взаимодействия в спотах оценивались с использованием метода флуоресцентного наноанализа по интенсивности свечения предварительно введенной в анализируемые молекулы флуоресцентной метки с использованием флуоресцентного сканера для микрочипов.

Способность к молекулярному распознаванию разработанных устройств изучалась в физиологических условиях в Na-фосфатном буфере (рН 7,4), а также в плазме крови человека путем взаимодействия с рекомбинантным поверхностным вирусным белком E2 и модельным ВГС. Для оценки эффективности распознавания были проанализированы пределы чувствительности и селективности разработанных устройств, построены изотермы адсорбции и определены константы диссоциации (K_{diss}) специфического связывания, а также рассчитаны показатели LOD и LOQ.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда в рамках проекта №19-73-00131.

СИНТЕЗ 7-ИМИДАЗОЛИЛЗАМЕЩЕННЫХ 4'-МЕТОКСИ- И 3',4'-ДИМЕТОКСИСОДЕРЖАЩИХ ПОЛИФТОРФЛАВОНОВ И ИХ ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ

М.А. Артемьева, К.В. Щербаков, Я.В. Бургарт, В.И. Салютин

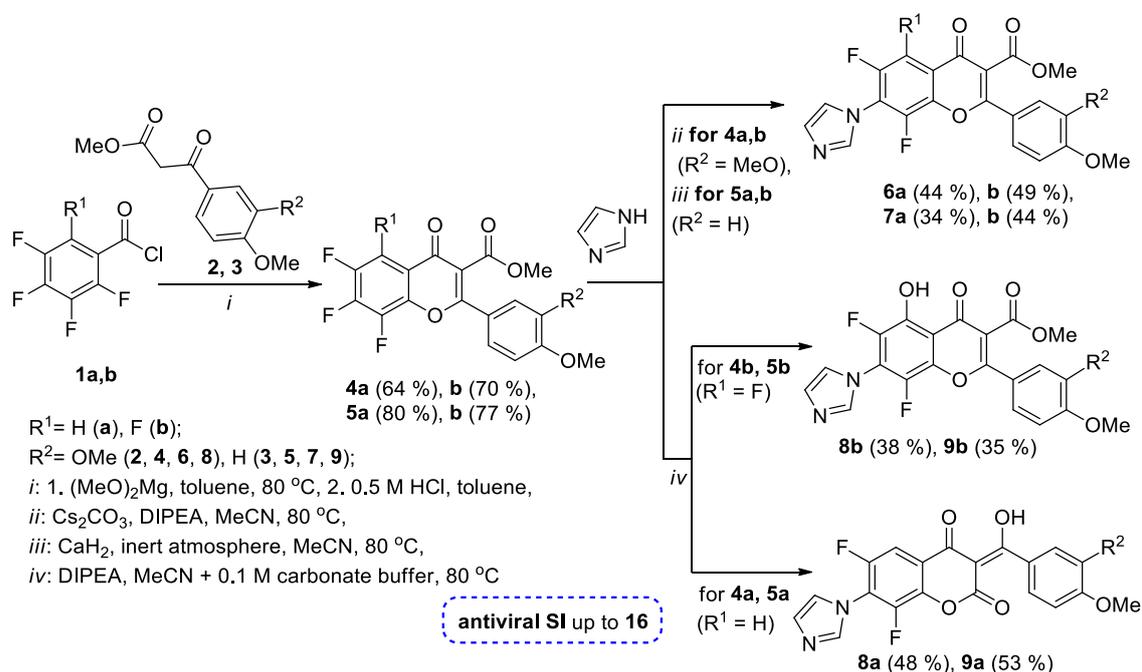
ФГБУН Институт органического синтеза имени И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук, 620137, г. Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 22

E-mail: artemyeva.masha@gmail.com

В настоящей работе нами впервые синтезированы 4'-метокси- и 3',4'-диметоксисодержащие 3-метоксикарбонилполифторфлавоны **4a,b**, **5a,b**, используя хорошо зарекомендовавший себя метод [1], основанный на ацилировании активированных метоксидом магния 3-арил-3-оксoproпаноатов **2,3** полифторбензоилхлоридами **1a,b**.

В результате направленной модификации полифторфлавонов **4a,b** и **5a,b** имидазолом в среде полярного MeCN в присутствии основания (Cs₂CO₃, CaH₂, DIPEA) были получены 7-имидазолилзамещенные флавоны **6**, **7**. С целью повышения выхода 7-замещённых продуктов нами был использован 0,1M карбонатный буфер, однако, в данных условиях вода выступила в качестве второго нуклеофильного реагента, в результате чего из реакции тетрафторфлавонов **4b**, **5b** с имидазолом были выделены продукты флавоно-5-гидроксифлавоновой перегруппировки - 5-гидрокси-7-(1H-имидазол-1-ил)-6,8-дифтор-3-метоксикарбонилфлавоны **8b** и **9b**, а взаимодействием трифторсодержащих аналогов **4a**, **5a**, в аналогичных условиях, были получены продукты флавоно-кумариновой перегруппировки – кумарины **8a** и **9a**.

Оценка противовирусной активности синтезированных соединений в отношении вирусов гриппа А (H1N1) и Коксаки В3 показала перспективность дальнейшего изучения модифицированных полифторфлавонов в качестве потенциальных противовирусных агентов.



Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований и Министерства промышленности и науки Свердловской области (проект № 20-43-660011).

Литература

[1] K.V. Shcherbakov, M.A. Artemyeva, Ya.V. Burgart, N.P. Evstigneeva, N.A. Gerasimova, N.V. Zilberberg, N.V. Kungurov, V.I. Saloutin, O.N. Chupakhin, *J. Fluorine Chem.*, **2019**, 226, 109354.

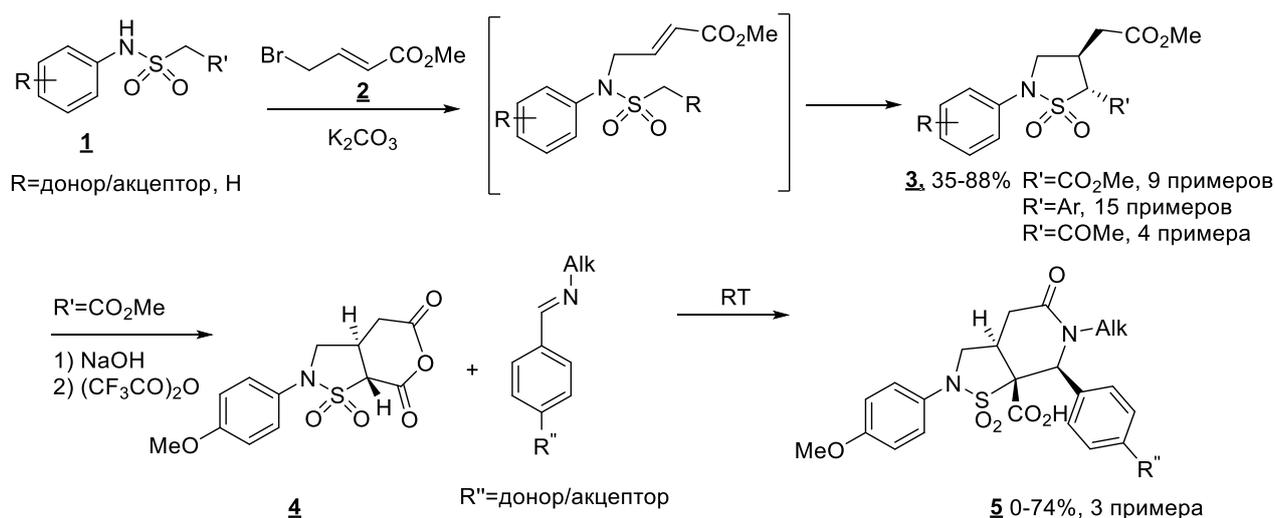
НОВЫЙ ТАНДЕМНЫЙ СИНТЕЗ ПЯТИЧЛЕННЫХ СУЛЬТАМОВ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В РЕАКЦИИ КАСТАНЬОЛИ-КУШМАНА

А.А. Клочкова, В.В. Соколов, А.И. Бубырев, О.Ю. Бакулина, Д.В. Дарьин, М.Ю. Красавин

Санкт-Петербургский Государственный Университет

o.bakulina@spbu.ru

Разработка новых подходов к синтезу сультамов (циклических сульфонамидов) является одним из динамично развивающихся направлений современного органического синтеза, что в первую очередь обусловлено их широким спектром биологической активности и применением, например, в качестве противовоспалительных, антибактериальных, гипогликемических, мочегонных средств [1]. В настоящей работе предлагается новый тандемный метод синтеза пятичленных тризамещенных сультамов **3** на основе взаимодействия *N*-арилметансульфонамидов **1** с бромкротонатом **2**. Реакция включает в себя нуклеофильное замещение с последующим внутримолекулярным присоединением по Михаэлю и протекает *one-pot* под действием основания. Путем варьирования заместителей в сульфонидах была получена серия из 28 новых сультамов **3**, содержащих сложноэфирную, ацетильную или арильную группу в положении 5. Было показано, что природа этой группы в значительной степени влияет на легкость протекания циклизации. Синтез сультамов **3** протекает с высокой транс-диастереоселективностью, что подтверждается данными ЯМР и РСА. В случае сульфонидах **1**, содержащих сложноэфирную группу нам удалось после гидролиза и циклодегидратации сультамов **3** получить ранее не описанный бициклический ангидрид **4**. Хорошо известно, что глутаровый ангидрид способен вступать с имидами в т.н. реакцию Кастаньоли-Кушмана (РКК) [2], давая карбоксизамещенные лактамы, причем реакция протекает, как правило в жестких условиях. Структурная близость полученного в данной работе ангидрида **4** побудила нас протестировать его в вышеупомянутой реакции. Было установлено, что продукты РКК могут быть получены с высокими выходами и стереоселективностью уже при комнатной температуре, таким образом ангидрид **4** обладает значительно более высокой реакционной способностью по сравнению с глутаровым. Строение одного из лактамов **5** было также подтверждено данными РСА.



Благодарности: работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации МК-1073.2020.3 с использованием оборудования Ресурсных Центров СПбГУ.

[1] В. А. Рассадин, Д. С. Грошева, А. А. Томашевский, В. В. Соколов, методы синтеза сультамов, химия гетероциклических соединений, **2013**, № 1, с. 47-74.

[2] M. Gonzalez-Lopez, J. T. Shaw, Chemical Reviews, **2009**, Vol. 109, No. 1, 167.

СИНТЕЗ РЕДКИХ АКЦЕПТОРНОЗАМЕЩЕННЫХ БЕТА-ЛАКТАМОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДИАЗОКАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

J. Synofzik, О.Ю. Бакулина, Д.В. Дарьин, Г.П. Кантин, М.Ю. Красавин

*Санкт-Петербургский Государственный Университет,
198504, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетский пр., 26,
o.bakulina@spbu.ru*

Реакция Штаудингера является одним из наиболее универсальных и эффективных методов синтеза бета-лактамов - гетероциклических соединений, имеющих огромное значение для медицинской химии, в частности, для разработки антибиотиков. Несмотря на значительное количество работ в данной области, не до конца решенной остается проблема разнообразия функциональных групп, которые можно ввести в бета-лактамы цикл.

В настоящей работе впервые предложен новый метод получения редких алкокси- и сульфонилазамещенных бета-лактамов, основанный на взаимодействии иминов с кетенами, причем, последние генерируются *in situ* из α -дiazокарбонильных соединений с помощью термической перегруппировки Вольфа. Алкоксизамещенные бета-лактамы **2**[1] были получены с использованием трехкомпонентного протокола из diaзомалонатов **1** в присутствии иминов, генерируемых *in situ* из альдегидов и аминов (Схема 1, а) в кипящем хлорбензоле. Среди преимуществ данного подхода наиболее заметными являются отсутствие металлокатализа, техническая простота, масштабируемость, комбинаторный характер реакции, а также ее высокая стереоселективность, что определяет хороший потенциал для использования в медицинской химии. Для синтеза сульфонилазамещенных бета-лактамов **4**[2] нами были использованы альфа-дiazо-бета-кетосульфоны **3** (Схема 1, б). Проведение перегруппировки Вольфа для этого типа diaзосоединений потребовало более жестких условий – нагревания до 150 °С в микроволновом реакторе. Синтез бета-лактамов в этом случае протекал с заметно более низкой диастереоселективностью. Структуры, в том числе относительная конфигурация продуктов обеих серий, были подтверждены данными РСА.

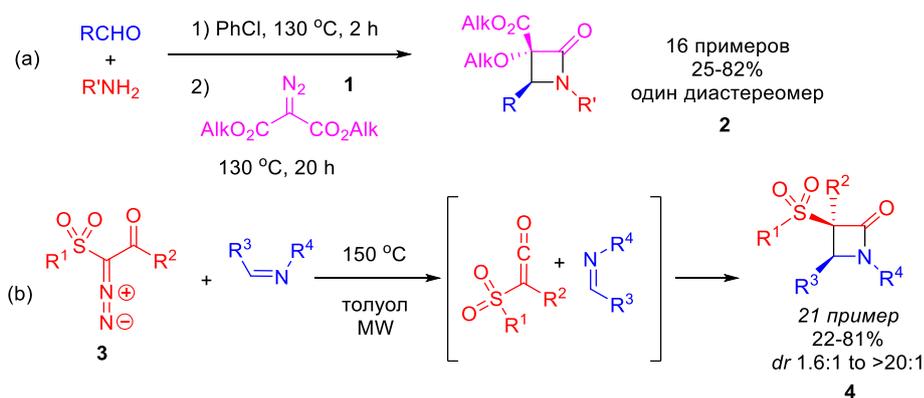


Схема 1

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ 20-03-00922 с использованием оборудования Ресурсных Центров СПбГУ.

Литература

- Krasavin, M.; Synofzik, J.; Bakulina, O.; Dar'in, D.; Kantin, G. *Synlett* **2020**, 31, (13), 1273-1276, DOI: 10.1055/s-0040-1707811.
- Krasavin, M.; Synofzik, J.; Bakulina, O.; Balabas, O.; Dar'in, D. *Synthesis* **2020**, DOI: 10.1055/s-0040-1707193.

АНТИДЕПРЕССИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D₃ У ОВАРИОЭКТОМИРОВАННЫХ КРЫС СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА В УСЛОВИЯХ НЕПРЕДСКАЗУЕМОГО УМЕРЕННОГО ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА

Д.А. Бараненко¹, Ю.О. Федотова^{1,2}

¹Университет ИТМО, ²ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН

Цель настоящего исследования заключалась в сравнительном анализе поведенческих эффектов хронического введения витамина D₃ у овариоэктомированных (ОЭ) крыс среднего возраста в условиях модели непредсказуемого умеренного хронического стресса.

Эксперименты были выполнены на самках крыс среднего возраста (12 месяцев), подвергнутых тотальной длительной (3 мес.) овариоэктомии (экспериментальная модель менопаузы), идентичной показателям климактерического периода у молодых женщин. Через 3 месяца после операции у ОЭ самок среднего возраста была проведена индукция экспериментального аффективного расстройства с помощью методики непредсказуемого умеренного хронического стресса в течение 28 дней. На фоне индукции аффективного расстройства у ОЭ самок среднего возраста с моделью менопаузы на разных стадиях развития климактерического процесса получали ежедневно холекальциферол (витамин D₃) в трех разных дозах (в низкой – 1,0 мг/кг, в средней – 2,5 мг/кг и в высокой – 5,0 мг/кг, подкожно) изолированно или в комбинации с низкой дозой 17β-эстрадиола. Депрессивное поведение животных оценивалась в тесте предпочтения сахарозы, тесте Порсолта и тесте «открытое поле». Уровень нейротрофических факторов определяли в гиппокампе (BDNF, GDNF и NGF) с помощью ELISA Rat kits (Abcam, China).

Было установлено, что введение витамина D₃ в низкой дозе (1,0 мг/кг, подкожно) проявляет антидепрессивный эффект у ОЭ крыс среднего возраста в условиях модели непредсказуемого умеренного хронического стресса, параллельно, повышая уровни BDNF, GDNF и NGF в гиппокампе по сравнению с ОЭ крысами с моделью непредсказуемого умеренного хронического стресса (P<0,05). Однако, введение витамина D₃ в остальных дозах, напротив, повышало выраженность депрессивноподобного поведения у ОЭ крыс по сравнению с ОЭ крысами с моделью непредсказуемого умеренного хронического стресса (P<0,05). Низкая доза витамина D₃ (1,0 мг/кг, подкожно) в сочетании с низкой дозой 17β-эстрадиола потенцировала антидепрессивный эффект у ОЭ крыс среднего возраста в условиях модели непредсказуемого умеренного хронического стресса (P<0,05).

Таким образом, эффекты витамина D₃ зависят от применяемой дозы и сопутствующей гормональной терапии. При этом, в механизмах антидепрессивного эффекта витамина D₃ участвуют нейротрофические факторы головного мозга.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 16-15-10053 по теме «Изучение роли витамина D в развитии аффективных расстройств у женщин в климактерический период, поиск путей фармакокоррекции» (продление).

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СЕТИ ОРГАНИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ДЛЯ ПРЕДСКАЗАНИЯ ПУТЕЙ СИНТЕЗА СОЕДИНЕНИЯ

Д.С. Батыршин¹, Р.И. Нугманов¹, Т.И. Маджидов¹, А.А. Варнек²

¹ Химический институт им. А.М. Бутлерова КФУ.420008, Казань. Ул. Кремлевская, 18

² Страсбургский университет

Разработка новых высокоэффективных синтетических процедур и упрощение процедуры выяснения структуры приводит к значительному накоплению данных в органическом синтезе. В крупнейших базах данных количество реакционных данных превышает 100 млн., что говорит о том, что анализ больших объемов реакционных данных в химии является сложной процедурой. Чтобы упростить поиск по существующим данным, удобно использовать представление базы данных реакций в виде сети молекул. В ней молекулы являются узлами. Две молекулы связаны ребром, если существует реакция, в которой одна молекула является реагентом, а другая – продуктом. Анализ сети реакций в органической химии с использованием инструментов теории сетей позволяет нам идентифицировать большинство центральных органических молекул и предсказать, какие молекулы будут образовываться в будущем [1]. Сетевой статистический анализ полезен для оптимизации параллельного синтеза, оценки значимости химических веществ. Реактивность и др.

В данной работе мы разработали алгоритм создания и анализа сети органических реакций в химии. Сеть построена на основе 2,5 млн. Реакций из патентов, в которой содержится 1,2 млн. Уникальных молекул. Реализован быстрый поиск путей синтеза интересующих молекул с пошаговым текстовым описанием реакции. Используя базу данных CGRdb, была реализована возможность поиска молекул, похожих на данную, с последующим выделением путей ее синтеза. Алгоритм включает в себя возможность остановки плана синтеза на коммерчески доступном соединении или возврата пути заданной длины. Таким образом, разработанный алгоритм предоставляет химику синтетические маршруты и описание синтеза, приводящего к интересующим соединениям или их ближайшему соседу.

Благодарность. Эта работа была поддержана Фондом Министерства образования, молодежи и спорта Чешской Республики, соглашение № MSMT-5727 / 2018-2 и Министерством науки и высшего образования Российской Федерации, соглашение № 14.587.21.0049 (уникальный идентификатор RFMEFI58718X0049).

Литература

[1] Grzybowski, B. A ; Bishop, K. J. M. ; Kowalczyk, B. ; Wilmer, C. E. The “wired” Universe of Organic Chemistry. Nat. Chem. 2009, 1, 31–36.

О ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ГИДРОФОБИЗИРОВАННЫХ НАНОПОРИСТЫХ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

А.А. Белогорлов^{1,2}, С.А. Бортникова^{1,2}, С.А. Кулаков^{1,2}, П.Г. Мингалёв³, А.Г. Аконджанов⁴,
Д.С. Степанова⁴, Н.Л. Шимановский⁴

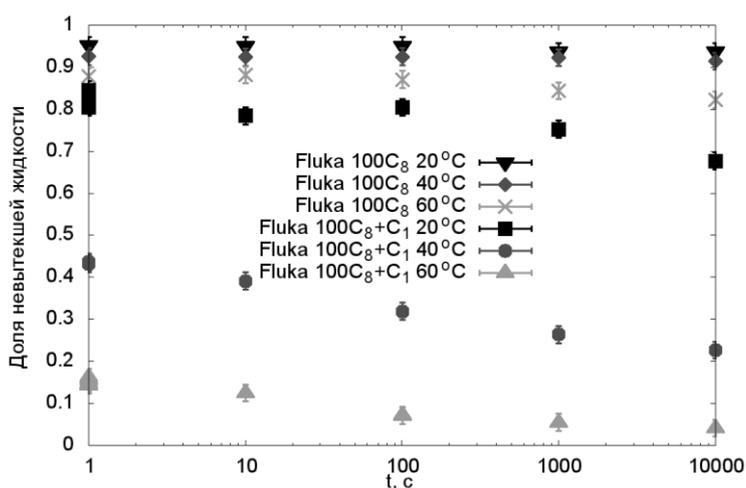
¹Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ

²Институт нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева РАН

³Химический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова

⁴Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Разработка гидрофобизированных нанопористых систем, как носителя, лекарственного вещества является перспективным и активно развивающимся направлением современной науки. Актуальность их использования основана на возможностях достижения, контролируемого высвобождения препарата в очаге заболевания, снижения неблагоприятного побочного действия на здоровые ткани и системы организма, а также, достижения векторной терапии заболеваний. Интерес к таким системам обусловлен двумя наблюдаемыми в таких системах эффектами: эффектом невыекания несмачивающей жидкости, диспергированной в пространстве пор и её аномально медленная релаксация (выекание) [1, 2]. Исследования показали, что динамика вытекания жидкости (препарата) чувствительна к внешним факторам: температуре и значению рН внешней среды. Показано, что динамика вытекания препарата зависит от степени гидрофобности высокоразвитой поверхности материала, которую, в свою очередь, определяет способ химической модификации поверхности. В работе представлены результаты экспериментального исследования кинетики выделения модельной жидкости из нанопористой среды в диапазоне температур 20 – 60 °С. На рисунке показана динамика вытекания модельной жидкости на различных временах ожидания для двух нанопористых материалов Fluka 100 C₈ (#60755-50G) производства фирмы Sigma Aldrich и Fluka 100 C₈ с дополнительной модификацией N-триметилсилилморфолином.



Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-08-01140.

1. Borman, V. D., Belogorlov, A. A., & Tronin, V. N. (2016). Anomalously slow relaxation of interacting liquid nanoclusters confined in a porous medium. *Physical Review E*, 93(2), 022142;
2. Borman, V. D., Belogorlov, A. A., & Tronin, V. N. (2016). Observation of relaxation of the metastable state of a non-wetting liquid dispersed in a nanoporous medium. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 496, 63-68.

ИНГИБИРОВАНИЕ АКТ-СИГНАЛЬНОГО ПУТИ ПРИВОДИТ К СЕНСИТИЗАЦИИ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ (СМТ) К ИНГИБИТОРАМ ТОПОИЗОМЕРАЗЫ II ТИПА

Ф.Ф. Бикиниева, А.Р. Галембикова, С.В. Бойчук

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Актуальность. Поиск новых эффективных методов терапии сарком мягких тканей (СМТ) является одной из приоритетных проблем в современной онкологии. Это связано с тем, что многие подтипы сарком обладают химиорезистентностью и ограниченными возможностями терапии, а активация Акт сигнального каскада во многих опухолях приводит к быстрому развитию их химиорезистентности. В свете вышеизложенного предполагалось, что применение ингибиторов Акт сигнального каскада в СМТ может способствовать их сенситизации к ингибиторам топоизомеразы II типа например, доксорубину.

Цель исследования. Изучить влияние ингибитора Акт сигнального пути (МК2206) на чувствительность опухолевых клеточных линий лейомиосаркомы (SKL MS-1), рабдомиосаркомы (RD) к ингибиторам топоизомеразы II типа.

Материалы и методы. Культивирование опухолевых клеточных линий проводилось в полной культуральной среде DMEM с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС) и антибиотиков в стандартных условиях ($t=37^{\circ}\text{C}$, 5% CO_2). При достижении 60-70% конфлюентности добавляли ингибитор Акт сигнального пути – МК2206 («Selleckchem», США) в дозе 5 мкмоль и ингибитор ДНК топоизомеразы II типа доксорубин («Sigma», США) в дозе 0,25мкг/мл (в комбинации и по отдельности каждый из препаратов). Методом иммуноблоттинга была проведена оценка маркеров апоптоза (PARP, cl.caspase-3), маркеров двунитевых разрывов ДНК (pH2AX), белка репарации ДНК (Rad51) и активация Акт сигнального пути по экспрессии общей и фосфорилированной формы Акт. Изучение репарации и повреждения ДНК проводили методом ДНК-комет с количественной оценкой процентного содержания ДНК (Open Comet 1.3.1.)

Результаты. На основании результатов иммуноблоттинга была выявлена экспрессия маркеров апоптоза (PARP, cl.caspase-3) в комбинации химио- и таргетный препарат (доксорубин+МК2206), что коррелировало с повышением экспрессии фосфорилированной форм гистона H2AX и снижением уровня Rad51 рекомбиназы. Количество ДНК в хвосте кометы инкубированных с доксорубином составило $23,94 \pm 3,148$ ($n=50$) $p < 0.001$, а в присутствии ингибитора Акт составило $31,17 \pm 3,123$ ($n=50$) $p < 0.001$.

Выводы. В условиях ингибирования Акт сигнального пути у опухолевых клеточных линий лейомиосаркомы (SKL MS-1) и рабдомиосаркомы (RD) нарушались механизмы репарации двунитевых разрывов ДНК и повышалась чувствительность к ингибитору ДНК-топоизомеразы II типа доксорубину. Комбинированное применение доксорубина и ингибитора АКТ-сигнального пути может быть перспективным методом терапии пациентов с метастатическими, рецидивирующими и неоперабельными формами СМТ.

Исследования выполнены за счет средств гранта Российского Фонда Фундаментальных Исследований (РФФИ) № 20-015-00034 А.

МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ 2-АМИНО-БЕНЗАМИДО-ПИРРОЛ-КАРБОКСАМИДА

А.Р. Галембикова, Ф.Ф. Бикиниева, А.М. Аухадиева, С.В. Бойчук

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Введение. Химиотерапия метастатических форм сарком мягких тканей (СМТ) является основным методом их лечения, тем не менее, развитие лекарственной резистентности является фактором, ограничивающим их эффективность и негативно влияющим на прогноз заболевания.

Цель. Изучение механизмов противоопухолевой активности синтезированного нами соединения - 2-амино-бензамидо-пиррол-карбоксамида (2-АБПК). Исследования проводили на опухолевых клеточных линиях гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО), чувствительных к иматинибу мезилату (ИМ) (GIST T1), резистентных к ИМ (GIST T1-IM-R), резистентных к паклитакселу (GIST-T1-Tx-R), на клетках сарком мягких тканей (SK-LMS-1 - лейомиосаркома, RD - рабдомиосаркома, HT1080 - фибросаркома, U2OS - остеосаркома), а также на нетрансформированных клетках человека (BJ tert – фибробласты).

Результаты. При микроскопическом исследовании опухолевых клеток человека под действием 2-АБПК было обнаружено, что опухолевые клетки приобретают округлую форму, что могло соответствовать их накоплению в митозе. Аналогичные изменения наблюдались при инкубации опухолевых клеток с препаратом сравнения паклитакселом, относящимся к группе препаратов – «митотических ядов». Методом колориметрического MTS-теста была выявлена половинная ингибирующая доза (IC50) для 2-АБПК в отношении вышеуказанных клеточных линий. Важно отметить, что цитотоксичность данного соединения была существенно выше в отношении большинства исследованных опухолевых клеточных линий по сравнению с нетрансформированными клетками, что может свидетельствовать о потенциально высоком «терапевтическом окне» у исследуемого соединения. Важно также отметить, что соединение было эффективным в отношении опухолевых клеток человека, резистентных к препарату сравнения – паклитакселу, а также ИМ.

Таблица 1. Значения половинной ингибирующей дозы (IC50) для 2-АБПК в отношении опухолевых и нетрансформированных клеточных линий человека.

Клеточная линия	IC50 (2-АБПК)	Клеточная линия	IC50 (2-АБПК)
BJ tert	6,2±0,5 μM	SK-LMS-1	11,3±0,9 μM
GIST T1	2,6±0,1 μM	RD	2,5±0,2 μM
GIST T1-IM-R	2±0,1 μM	HT1080	13,8±2,6 μM
GIST T1-Tx-R	4,6±0,3 μM	U2OS	10,6±0,7 μM

Для дальнейшего исследования механизмов цитотоксической активности соединения 2-АБПК была исследована их способность индуцировать клеточную гибель по механизму апоптоза. С этой целью был проанализирован уровень экспрессии расщепленных форм поли-АДФ-рибоза-полимеразы (ПАРП) и каспазы 3, являющихся традиционными маркерами программированной клеточной гибели. Методом вестернблота было выявлено дозо-зависимое увеличение маркеров апоптоза, а также гистона 2, фосфорилированного по серину 139 (p-H2AX) и гистона 3, фосфорилированного по серину 15 (p-H3). P-H2AX и p-H3 могут накапливаться в M-фазе клеточного цикла. P-H2AX также может свидетельствовать о появлении двунитевых разрывов под влиянием 2-АБПК. Однако результаты теста comet на выявление разрывов ДНК не подтвердили данное предположение. Следовательно, основной механизм запуска гибели клеток под действием данного препарата это арест клеток в M-фазе клеточного цикла.

Выводы. Нами было синтезировано соединение – 2-АБПК, обладающее цитотоксической активностью в отношении широкого спектра СМТ, основным механизмом действия которого является нарушение механизмов регуляции фаз клеточного цикла и запуска апоптоза.

Исследования выполнены за счет средств гранта Российского Фонда Фундаментальных Исследований (РФФИ) № 20-015-00034 А.

ИЗУЧЕНИЕ АНТИДЕПРЕССИВНОЙ АКТИВНОСТИ ЛАКТАМСОДЕРЖАЩЕГО ПРОИЗВОДНОГО ГОМОТАУРИНА

Д.А. Борозденко, А.Д. Шагина, Н.М. Киселева, Вад.В. Негребецкий

*Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
117997, Российская Федерация, Москва, улица Островитянова, дом 1*

Введение: Более 4,4% населения мира страдают от депрессии (ВОЗ, 2017). При терапии классическими антидепрессантами менее половины всех пациентов достигают ремиссии после первого курса лечения, поэтому изучение новых веществ с антидепрессивной активностью представляется актуальной задачей. **Цель работы:** Показать эффективность применения нового лактамсодержащего производного гомотаурина (5-18) для лечения депрессивного состояния. **Материалы и методы:** Исследование проводилось на 48 крысах-самцах линии Wistar массой 260±20г. Перед исследованием все животные взвешивались и тестировались в норковой камере для формирования однородных групп. У трех групп животных депрессия моделировалась методом хронического непредсказуемого легкого стресса по Виллнеру (Willner, 1987), четвертая группа (n=12) – контрольные интактные животные. На 2-ой недели моделирования крысам 1 группы (n=12) внутрибрюшинно вводили 5-18 100 мг/кг, 2 группы (n=12) – per os флуоксетин 15 мг/кг, 3 группы (n=12) – per os 0,9% NaCl в течение 14 дней. После моделирования депрессии крыс тестировали в норковой камере, в открытом поле, темно-светлой камере, приподнятом крестообразном лабиринте и в тесте вынужденного плавания по Porsolt. Исследовали концентрацию моноаминов в структурах головного мозга. **Результаты:** Исследуемое вещество, показало схожее с флуоксетином антидепрессивное действие, восстанавливая ориентировочно-исследовательское поведение в норковой камере и уменьшая латентный период захода в темный отсек темно-светлой камеры (Рис); снижая время нахождения животного в светлом рукаве в приподнятом крестообразном лабиринте (на 72,3%), а также увеличивая активность в тесте форсированного плавания. При анализе уровня моноаминов в головном мозге, обращает на себя внимание снижение концентрации серотонина в гиппокампе и стриатуме на фоне депрессии. 5-18, также как флуоксетин, повышал концентрацию моноаминов в исследуемых структурах, что указывает на антидепрессивное действие.

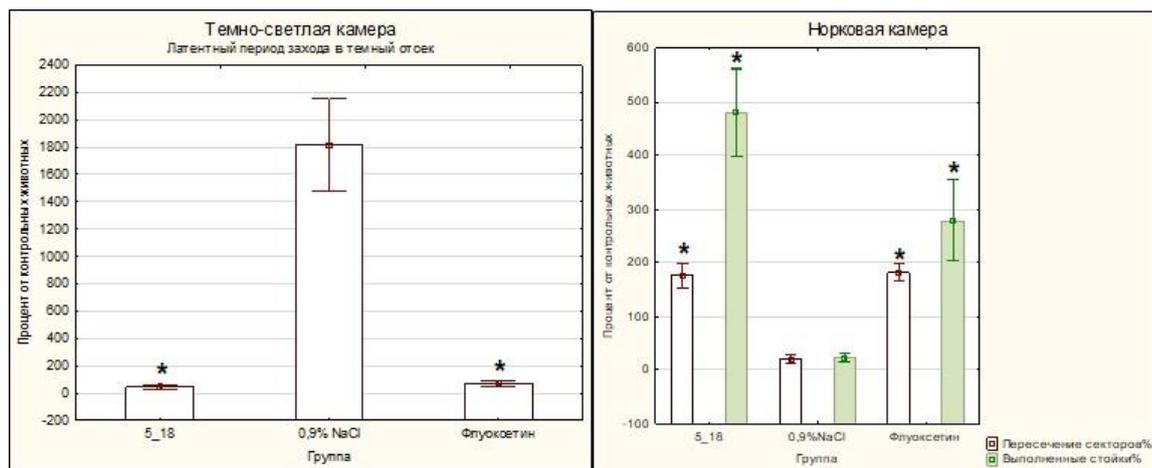


Рисунок. Показатели активности животных в тесте «Темно-светлая камера» и «Норковая камера». Среднее процентное значение ± стандартная ошибка.* - статистически значимые показатели относительно группы с NaCl p <0,05. **Вывод:** Новое лактамсодержащее производное гомотаурина (5-18) проявляет антидепрессивные свойства, схожие по активности с флуоксетином, что является основанием для продолжения исследований.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 20-03-00858).

РЕГИОСЕЛЕКТИВНОСТЬ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ В 6,7-ДИГАЛОГЕНОПРОИЗВОДНЫХ 3-ФЕНИЛХИНОКСАЛИН-2-КАРБОНИТРИЛ 1,4-ДИОКСИДА

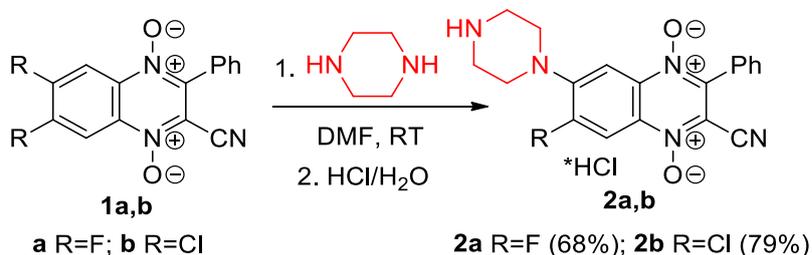
Г.И. Буравченко^{1,2}, Е.Е. Быков¹, А.Е.Щекотихин^{1,2}

¹НИИНА им. Г.Ф. Гаузе, 119021, Москва, ул. Б. Пироговская, 11

²РХТУ им. Д.И. Менделеева, 125047, Москва, Миусская пл., 9

Хиноксалин 1,4-диоксиды имеют широкий спектр биологической активности и высокий химиотерапевтический потенциал. Так, некоторые производные хиноксалин 1,4-диоксида обладают высокой цитотоксичностью для опухолевых клеток, особенно, находящихся в условии гипоксии. Несмотря на то, что проблемам синтеза производных хиноксалин 1,4-диоксида посвящено довольно много работ, нуклеофильное замещение в этом ряду сравнительно мало изучено. Поэтому для поиска новых методов диверсификации производных хиноксалин 1,4-диоксида и дальнейшего изучения связи структура-активность, нами исследована реакционная способность 6,7-дигалогенопроизводных 3-фенилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов в реакциях нуклеофильного замещения.

Обнаружено, что обработка дигалогенопроизводных **1a,b** пиперазином в мягких условиях приводит к замещению одного из атомов галогенов и протекает с высокой региоселективностью, давая 6-(пиперазин-1-ил)-3-фенилхиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксиды **2a,b** с хорошим выходом. Действием раствора соляной кислоты конечные соединения **2a,b** были трансформированы в водорастворимые гидрохлориды. Полученные аминопроизводные **2a,b** обладают высокой цитотоксичностью в отношении клеток рака молочной железы (MCF-7, MDA-MB-231), причем их активность возрастает в 3-5 раз в условиях гипоксии.



Положение аминогруппы в хиноксалиновом кольце соединений **2a** и **2b** подтверждено анализом спектров ¹³C ЯМР. Сравнение спектров ¹³C ЯМР незамещенного по бензольному ядру 3-фенилхиноксалин-2-карбонитрила 1,4-диоксида и 6-аминопроизводных **2a** и **2b** показало, что изменения химических сдвигов сигналов соответствуют (по величине и знаку) инкрементам (*I^c*) третичной аминогруппы в спектрах ¹³C ЯМР бензола и полиароматических соединений. Наиболее характерные изменения химических сдвигов сигналов атомов углерода наблюдались в положениях 2 и 9 хиноксалинового ядра.

Полученные экспериментальные данные также подтверждены квантово-химическими расчетами (B3LYP/6-31Gd). Сопряжение с нитрильной группой приводит к увеличению значения положительного заряда, индексов Фукуи и коэффициента НСМО в положении 6 хиноксалина в сравнении с таковыми у соседнего атома С7 в 6,7-дифторпроизводном **1a**. Таким образом, наблюдаемые различия в реакционной способности галогенов в положениях 6 и 7 хиноксалин-2-карбонитрил 1,4-диоксидов **1a** и **1b** вызваны электроноакцепторным эффектом CN группы в положении 2 гетероцикла.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ, грант № 19-33-90186.

СИНТЕЗ 1,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ МОЧЕВИН И ИХ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫХ КОМПЛЕКСОВ С β -ЦИКЛОДЕКСТРИНОМ

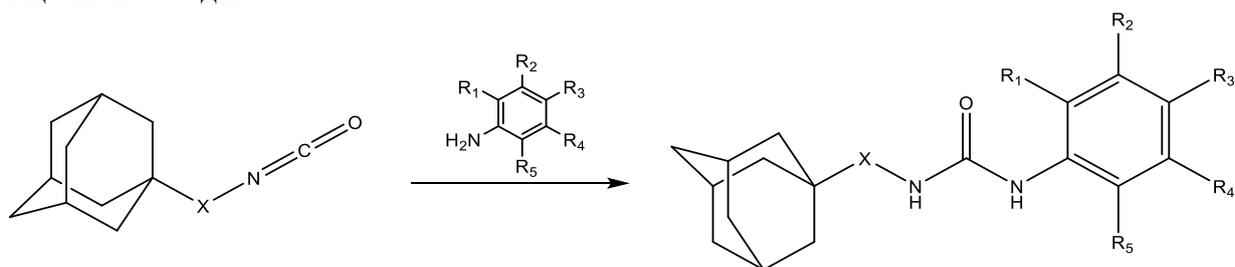
В.В. Бурмистров, Д.В. Данилов, В.С. Дьяченко, Г.М. Бутов

Волгоградский государственный технический университет, 400005, Волгоград, пр. Ленина 28

Растворимая эпексидгидролаза млекопитающих и человека (sEH, E.C. 3.3.2.10) – участвует в метаболизме эпексиджирных кислот, превращая их в соответствующие вицинальные диолы путем каталитического присоединения молекулы воды. Наиболее выраженными физиологическими эффектами ингибирования sEH является подавление воспаления, вазодилатация и ускоренное заживление. Таким образом, исследование ингибирования sEH, является ключом к созданию лекарственных препаратов, ускоряющих естественные регенеративные процессы в организме, разработке синтетических лекарственных средств, эффективно имитирующих регенеративную активность клеточных препаратов.

Однако, несмотря на всесторонние исследования ингибиторов растворимой эпексидгидролазы остаются нерешенные проблемы. Так, например, ряд ингибиторов не прошел фазу 2 клинических испытаний из-за слишком быстрого метаболизма липофильной части молекулы. Растворимость в воде соединений, проявляющих высокую активность, также крайне мала. Применение комплексов ингибиторов с циклодекстринами позволит улучшить их гидролитическую стойкость, фотостабильность, термическую стабильность, водорастворимость, а также снизить токсичность. Кроме того, подобное капсулирование может помочь поддерживать необходимую концентрацию препарата в организме, за счет контролируемой диссоциации супрамолекулярного комплекса.

Первым этапом работы являлся синтез 1,3-дизамещенных мочевины по реакции изоцианатов с аминами. Для этого по реакции Курциуса синтезирован ряд адамантилсодержащих и бициклических изоцианатов. 1-Изоцианатоадамантан, 1-изоцианатометиладамантан и 1-изоцианатоадамантан-4-он впервые синтезированы из соответствующих кислот, дифенилфосфорил азида и триэтиламина, с выходами 82- 85%. Бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-изоцианат впервые получен с выходом 96% действием дифенилфосфорил азида (DPPA) на бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбоновую кислоту по упрощенной методике.



Из полученных изоцианатов и фтор- и хлорзамещенных анилинов синтезировано 78 1,3-дизамещенных мочевины. Реакцию осуществляли в безводном ДМФА или диэтиловом эфире при комнатной температуре в течение 12 ч. Образующуюся в качестве побочного продукта симметричные мочевины (~5%) отделяли перекристаллизацией из этанола.

Таким образом синтезирована серия 1,3-дизамещенных мочевины из которой по результатам исследования ингибирующей активности будут отобраны кандидаты для синтеза супрамолекулярных комплексов с циклодекстринами. Предварительные испытания показали что подобные комплексы позволяют повысить растворимость ингибиторов sEH в 10000 раз при сохранении активности на наномолярном уровне.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 19-73-10002).

МОДИФИКАЦИЯ ZIF-8 МОЛЕКУЛАМИ ТРИЭТИЛАМИНА ДЛЯ УЛУЧШЕННОЙ АДСОРБЦИИ ЙОДА ИЗ РАСТВОРОВ

В.В. Бутова, В.А. Поляков, Е.А. Ерофеева, Ю.С. Подковырина

Международный исследовательский институт интеллектуальных материалов, Южный федеральный университет, г. Ростов-на-Дону, ул. Андрея Сладкова 178/24

Изотоп йода ^{131}I используют для лечения повышенной активности щитовидной железы, а также для лечения рака щитовидной железы. При проглатывании небольшой дозы данного лекарственного средства йод всасывается в кровоток и концентрируется щитовидной железой, где начинает разрушать ее. Данная терапия безопасна и эффективна, однако требует соблюдения определенных мер предосторожности, чтобы уменьшить количество радиации, которое другие люди могут получать от тела и телесных жидкостей пациента. Кроме того, неиспользуемые препараты, содержащие ^{131}I , необходимо правильно утилизировать, чтобы не допустить распространения радиоактивных изотопов. Поиск новых эффективных и безопасных сорбентов для утилизации препаратов, содержащих радиоактивный йод, является актуальной задачей, рассмотренной в данной работе.

Семейство ZIF (цеолитные имидазолатные структуры) являются пористыми материалами, сконструированными из металла, тетраэдрически координированного азотом, и линкеров имидазола. Такое строение позволяет получать материалы с топологией неорганических цеолитов, содержащие необходимые функциональные группы в молекулах органических линкеров. В данной работе мы исследовали материал - ZIF-8, обладающий высокой термической стабильностью. Одним из специфических свойств данного материала является высокая емкость и скорость адсорбции йода, а также способность удерживать его в порах вплоть до коллапса кристаллической структуры при 400 °С. К слабым сторонам материала можно отнести высокую чувствительность к кислотности среды – при pH около 6, каркас начинает заметно деградировать.

В ходе данного исследования нами была разработана методика синтеза ZIF-8, позволяющая получить материал с молекулами триэтиламина в полостях. Данная модификация имеет ряд положительных последствий. Во-первых, молекулы триэтиламина, являясь органическим основанием, способны защищать каркас ZIF-8 от разрушения при кислотности среды до 4.5. Во-вторых, исследования скорости адсорбции йода из раствора, показали, что материал, модифицированный триэтиламином, значительно быстрее сорбирует йод как из метанола, так и из гексана. Вероятно, это связано с формированием химических связей между молекулами триэтиламина в порах ZIF-8 и молекулами йода. Таким образом, полученный модифицированный материал на основе ZIF-8 может рассматриваться как эффективный сорбент для утилизации радиоактивного йода.

Исследование выполнено при поддержке проекта УМНИК договор 14455ГУ/2019 от 17.07.2019.

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 2-АРИЛ-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОХИНОЛИНОВ

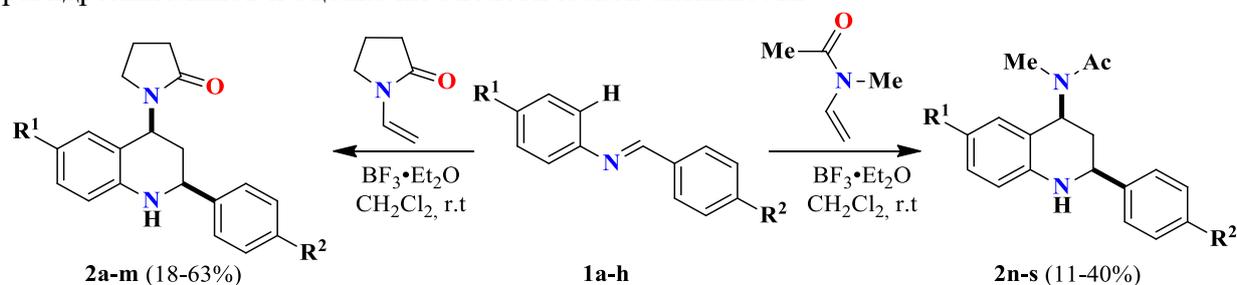
К.С. Вальчук¹, Р.Э. Гасанов², А.С. Бунев², Ф.И. Зубков¹

¹ Российский университет дружбы народов,
117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6,
e-mail: fzubkov@sci.pfu.edu.ru, karine.mur@bk.ru

² Центр медицинской химии,
Тольяттинский государственный университет
445010, Россия, г. Тольятти, ул. Белорусская, 14,
e-mail: brglab@tltsu.ru

Реакция Поварова позволяет получать в одну стадию разнообразно замещенные 1,2,3,4-тетрагидрохинолины [1,2]. На протяжении последнего полувека этот класс гетероциклов вызывают у биохимиков растущий интерес, так как среди производных гидрированного хинолина известно много лекарственных препаратов [3].

Настоящая работа посвящена синтезу ряда 2-арил-4-замещённых-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов и оценке их биологической активности.



	2a	2b	2c	2d	2e	2f	2g	2h	2i	2j
R¹	Cl	F	H	H	CH ₃	F	CH ₃	H	Cl	CH ₃
R²	H	H	F	H	H	F	F	Cl	Cl	Cl
	2k	2l	2m	2n	2o	2p	2q	2r	2s	
R¹	OCH ₃	OCH ₃	Cl	Cl	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	Cl	
R²	F	H	F	Cl	H	F	Cl	Cl	H	

Полученные по реакции Поварова тетрагидрохинолины **2** были протестированы на цитотоксичность в отношении 5 клеточных линий рака (A375 – меланома, A431 – эпидермоидная карцинома, RT4 – рак мочевого пузыря, HepG2 – гепатокарцинома, BT474 – рак молочной железы). В результате проведенных исследований было показано, что 8 соединений проявляют цитотоксическую активность в отношении рассмотренных клеточных линий (выделены заместители соединений, проявивших цитотоксическую активность). Наибольшую активность проявило соединение **2i** в отношении клеточной линии A375, показав эффективность выживаемости на уровне 1.7% при исследуемой концентрации 100 мкмоль/л. Среди серии 4-*N*-ацетильных производных, следует отметить соединения **2s**, проявившее эффективность в диапазоне 11-38% выживаемости на всех исследуемых линиях.

Литература

- [1]. V. V. Kouznetsov. *Tetrahedron* **2009**, 65, 2721.
- [2]. F. I. Zubkov, V. P. Zaitsev, A. S. Peregudov, N. M. Mikhailova, A. V. Varlamov. *Russ. Chem. Bull.* **2007**, 56, 1063.
- [3]. G. Diaz, I. L. Miranda, M. A. N. Diaz. In *Phytochemical s2015*, 142. *Quinolines, Isoquinolines, Angustureine, and Congeneric Alkaloids — Occurrence, Chemistry, and Biological Activity*, DOI: 10.5772/59819

ЭФФЕКТИВНЫЕ ПОДХОДЫ К СИНТЕЗУ НОВЫХ АЗАГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ ЛИГАНДНЫХ СИСТЕМ В ДИЗАЙНЕ ПЕРСПЕКТИВНЫХ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ЭЛЕКТРОКАТАЛИЗА

М.В. Вараксин,^{1,2} Т.Д. Мосеев,¹ Д.С. Кончук,^{1,2} А.П. Криночкин,¹ М.В. Медведева,¹ Т.С. Свалова,¹ А.Н. Козицина,¹ В.Н. Чарушин,^{1,2} О.Н. Чупахин^{1,2}

¹ Уральский федеральный университет им. первого президента России Б.Н. Ельцина, 620002 Россия, Екатеринбург, ул. Мира, 19

² Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского, 620041 Россия, Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 22
E-mail: m.v.varaksin@urfu.ru

Одним из ключевых направлений современной химии является создание новых «умных» материалов на основе органических, элементоорганических и координационных соединений. Такие молекулярные ансамбли, обладая рядом практически ценных свойств (уникальные структурные, физико-химические характеристики, физиологическая активность, низкая/умеренная токсичность и др.), сегодня широко используются в качестве рабочих элементов устройств для органической электроники (нелинейной оптики, сенсорики, спинтроники), (электро)катализа, медицинской химии, мониторинга состояния окружающей среды, био- и техногенных объектов, а также для других прорывных областей науки и техники.

В частности, для количественного определения клинически значимых компонентов сыворотки крови (глюкоза, мочева кислота, креатинин и др) моно- и полиядерные координационные соединения гетероциклических лигандных систем на основе 3-(пиридил-2)-1,2,4-триазаина и 2,2'-бипиридила с переходными металлами (Mn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} и др.) представляют повышенный интерес в качестве эффективных электрокатализаторов.

Для решения задачи направленного синтеза би- и полидентатных азагетероциклических лигандных систем была применена стратегия построения базовой гетероциклической матрицы путем проведения реакций циклизации с разнообразными ациклическими субстратами, а также модификации (функционализации) заранее сконструированного азагетероциклического фрагмента на поздних стадиях ретросинтетических схем (Схема 1).

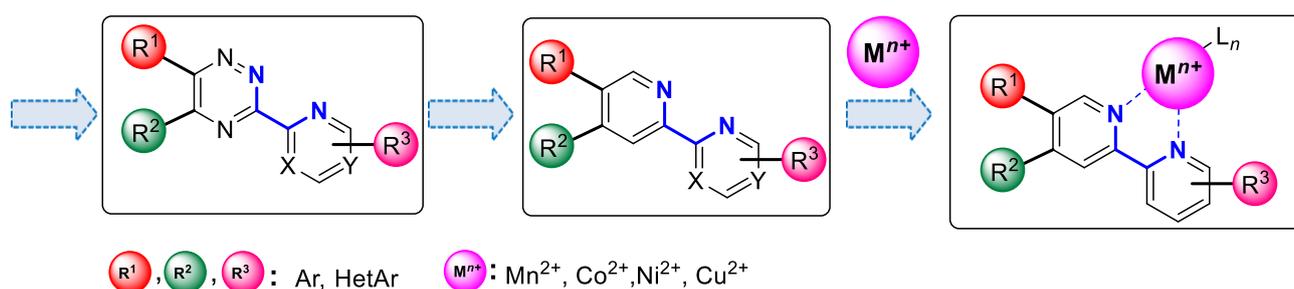


Схема 1. Принципиальная схема синтеза перспективных лигандных систем на основе 3-(пиридил-2)-1,2,4-триазаина и 2,2'-бипиридила и комплексов с переходными металлами

Синтезированные соединения проявляли выраженную электрокаталитическую активность в реакциях окисления глюкозы, мочевой и аскорбиновой кислот. Эффективность электрокаталитического окисления целевых аналитов изменялась при варьировании структурных и стехиометрических параметров координационных соединений.

Исследование проводилось при финансовой поддержке Российского научного фонда в рамках проекта № 20-73-10077.

ФЕРМЕНТАТИВНЫЙ СИНТЕЗ ПЕНТОЗО-1-ФОСФАТОВ КАК УНИВЕРСАЛЬНЫХ ИСХОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ НУКЛЕОЗИДОВ

И.В. Варижук, К.С. Алексеев, М.С. Дреничев, С.Н. Михайлов

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук (ИМБ РАН)

Аналоги нуклеозидов представляют собой очень важный для медицинской химии класс соединений. Уникальные терапевтические свойства данных соединений обусловлены их способностью имитировать природные нуклеозиды в различных физиологических процессах. Широчайший спектр их биологической активности (противовирусной, антибактериальной, противоопухолевой) объясняет потребность в новых эффективных методах синтеза и оптимизации уже существующих.

Для синтеза аналогов нуклеозидов применяются в частности различные ферментативные реакции. Так, стадия химического гликозилирования гетероциклических оснований заменяется на ферментативную, протекающую под действием нуклеозидфосфорилаз (НФ) по схеме:



В отличие от химического синтеза, реакция протекает исключительно регио- и стереоспецифично. Пентозо-1-фосфат при этом может вводиться в реакцию как индивидуальный реагент, либо получаться прямо в реакционной среде из соответствующего нуклеозида – донора углеводного остатка (реакция трансгликозилирования). В обратимой ферментативной реакции гликозилирования гетероциклического основания пентафуранозо-1-фосфатом в присутствии НФ, в отличие от трансгликозилирования, нет сопряжения нескольких равновесных реакций, а равновесие в реакции смещено в сторону образования искомого нуклеозида. Поэтому повышения выходов данной реакции можно достичь, не используя больших избытков компонентов (что снижает стоимость синтеза и упрощает выделение целевых соединений). С этой точки зрения пентафуранозо-1-фосфаты являются оптимальными субстратами для достижения максимального выхода целевого нуклеозида, а разработка эффективного и удобного метода их синтеза приобретает особое значение.

Для эффективного синтеза рибозо-1-фосфата (Rib-p) и дезоксирибозо-1-фосфата (dRib-p) мы предложили использовать ферментативный фосфоролиз 7-метилгуанозина (7MeGuo) и 7-метил-2'-дезоксигуанозина (7MedGuo) [1]. Данный подход обеспечивает количественное превращение исходных нуклеозидов в энантиомерно-чистые Rib-p/ dRib-p, а выходы после выделения и очистки составляют 74-96%. Полученные Rib-p и dRib-p являются удобными синтонами для ферментативного синтеза модифицированных по гетероциклическому основанию нуклеозидов.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 16-14-00178.

Литература

[1] I. V. Kulikova, M. S. Drenichev, P. N. Solyev, C. S. Alexeev, S. N. Mikhailov, Eur. J. Org. Chem. 2019, 699.

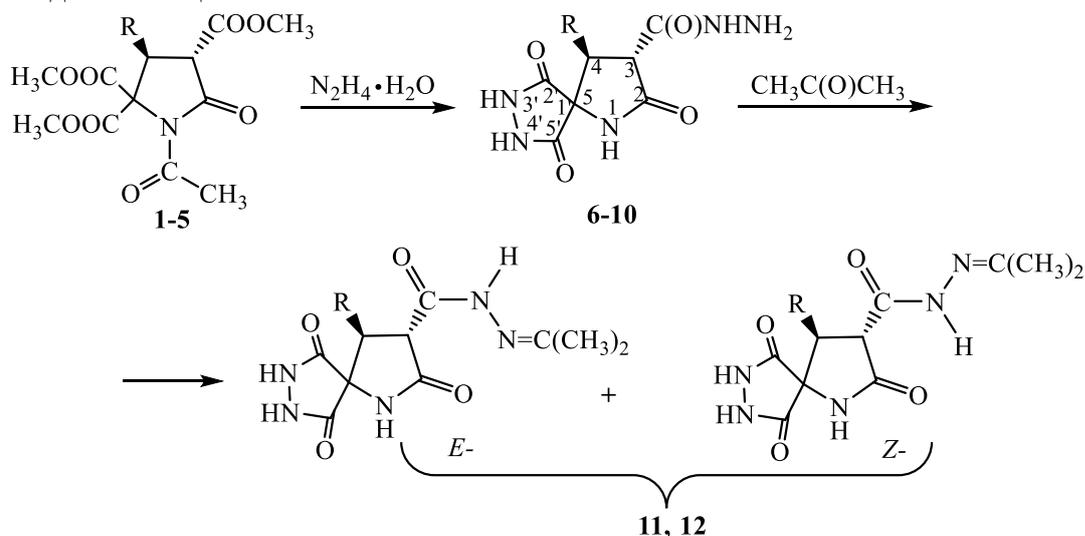
СИНТЕЗ И РЕАКЦИИ С АЦЕТОНОМ (3*R**,4*S**)-4-ГЕТАРИЛ-5-СПИРО[ПИРАЗОЛИДИН-3,5-ДИОН-4-ИЛ]- 2-ПИРРОЛИДОН-3-КАРБОГИДРАЗИДОВ

О.С. Васильева, Н.В. Городничева, Е.С. Остроглядов, С.В. Макаренко

Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена

Эфиры 2-пирролидон-3,5,5-трикарбоновых кислот, содержащие при С(5) атоме лактама фрагмент малонового эфира, являются перспективными субстратами в изучении их химических превращений, направленных на синтез потенциально биологически активных замещённых 2-пирролидона. Особый интерес представляют их реакции с гидразин-гидратом, так как открывают путь к синтезу оригинальных производных 2-пирролидона, содержащих в структуре молекулы несколько фармакофорных групп – лактамный и пиразолидиновый гетероциклы, ароматический заместитель и карбогидразидный фрагмент.

Изучено взаимодействие препаративно доступных триметил-(3*R**,4*S**)-4-гетарил-2-пирролидон-3,5,5-трикарбоксилатов (**1-5**) с гидразин-гидратом. Реакции карбоксилатов (**1-5**) с гидразин-гидратом в довольно мягких условиях (избыток гидразин-гидрата и выдержка реакционной массы при температуре 18-20°C в течение 24 часов) приводят к образованию с хорошими выходами ранее неизвестных гидразидов (3*R**,4*S**)-спиро[пиразолидин-2',3'-дион-1',5-(4-арил-2-пирролидон-3-карбоновых кислот)] (**6-10**). Процесс сопровождался омылением *N*-ацетильных групп, гидразинолизом сложноэфирных групп при С(3) и одной из групп при С(5) атомах лактама. Последующее внутримолекулярное ацилирование группы NH₂ карбогидразидного фрагмента [при С(5)] завершалось формированием пятичленного пиразолидинового цикла.



R = C₆H₅ (**1,6,11**), 3,4-CH₂O₂C₆H₃ (**2,7**), 4-CH₃OC₆H₄ (**3,8,12**), 4-ClC₆H₅ (**4,9**), 4-(CH₃)₂NC₆H₄ (**5,10**).

Соединения (**6-10**) представляют интерес не только как потенциально биологически активные соединения, но и как эффективные прекурсоры в процессах модификации их молекул. Например, кипячение гидразидов (**6, 8**) в избытке ацетона привело к получению (3*R**,4*S**)-*N*'-изопропилиден-4-арил-2-пирролидон-3-карбогидразидов (**11, 12**).

Соединения (**6-12**) получены с высокими выходами (до 90%) и представляют собой кристаллические вещества с высокими температурами плавления. Строение соединений (**6-12**) подтверждено данными современных физико-химических методов исследования (ЯМР ¹H, ¹³C, ¹H-¹³C НМВС). Установлено, что гидразиды (**6-10**) в растворе ДМСО-*d*₆ существуют в виде *Z*-конформеров (относительно связи (O)C-NH), а изопропилиденкарбогидразиды (**11, 12**) – в виде смеси *E*- и *Z*-конформеров в соотношении *E* : *Z* = 1 : 6.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 18-33-01017).

СИНТЕЗ И АНТИПРОЛИФЕРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ГИДРАЗОНОВ ИНДОЛ-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

А.Г. Васин^{1,2}, Л.Г. Деженкова¹, И.В. Иванов¹, А.М. Щербаков³, А.Е. Щекотихин¹

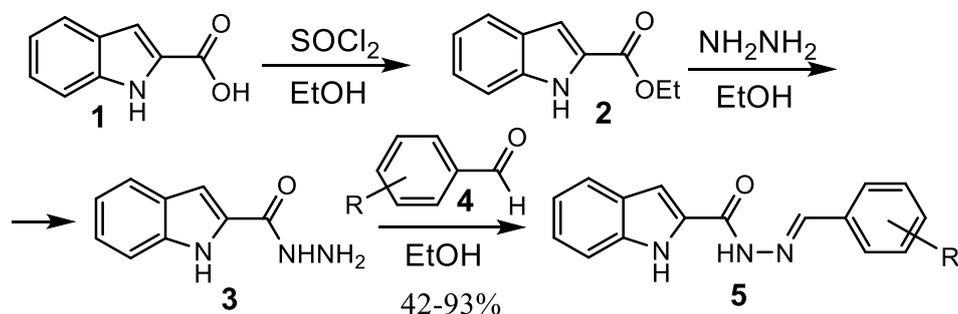
¹Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе, ул. Большая Пироговская, д. 11, стр. 1, Москва 119021, Россия; e-mail: andreuvasinh@gmail.com

²Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева, Миусская пл., 9, Москва 125190, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина Минздрава России, Каширское шоссе, 24, Москва 115422, Россия

Известно, что производные индолилкарбонновых кислот проявляют широкий спектр биологической активности. При создании новых противоопухолевых препаратов особый интерес вызывают гидразоны индолкарбонновых кислот.¹⁻² Гидразоны – перспективный класс соединений с высокой антипролиферативной активностью. Особый интерес представляют гидразоны производные салицилового альдегида и его аналогов, поскольку присутствие в *орто*-положении гидроксигруппы значительно увеличивает активность таких соединений.³⁻⁴

Для первичной оценки противоопухолевого потенциала этого класса производных синтезирована серия гидразонов на основе индол-2-карбогидразида. Исходный индол-2-карбогидразид (**3**) получен из индол-2-карбонновой кислоты (**1**) этерификацией с последующей обработкой образующегося этил индол-2-карбоксилата (**2**) гидразином. Серия целевых гидразонов (**5**) получена конденсацией индол-2-карбогидразида (**3**) с замещенными бензальдегидами (**4**) в кипящем этаноле с выходами 42-93%.



По результатам скрининга антипролиферативных свойств гидразонов индол-2-карбонновой кислоты **5** наиболее активными оказались производные салицилового альдегида, содержащие электронодонорные (метокси и диалкиламино) группы. Соединения-лидеры способны ингибировать рост опухолевых клеток K562, НСТ116, НСТ116р53КО и МСF7 в субмикромольных концентрациях. Гидразоны проявляли близкую активность в отношении клеток НСТ116 и ее сублинии НСТ116р53КО, что указывает на потенциальную способность соединений преодолевать множественную лекарственную устойчивость опухолевых клеток и р53-независимый механизм действия. Высокая антипролиферативная активность для различных опухолевых клеток говорит о перспективности дальнейших исследований противоопухолевых свойств соединений-лидеров.

1. Kumar, D.; et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 212.
2. Zhang, J.; et al. *ChemMedChem* **2018**, *13*, 1181.
3. Saletta, F.; et al. *Mol. Pharmacol.* **2010**, *77*, 443.
4. Song, S.; et al. *Cancer Res.* **2011**, *71*, 7628.

ТВЕРДОФАЗНОЕ ТЕРМИЧЕСКОЕ ПРЕВРАЩЕНИЕ ДИАМИНОКАРБОНОВЫХ L- α -АМИНОКИСЛОТ

Я.А. Васина, С.В. Митрофанова

*Нижегородский государственный архитектурно-строительный университет, 603950, Россия,
г. Нижний Новгород, ул. Ильинская, д.65, e-mail: vasinayanina@yandex.ru*

Диаминокарбонные кислоты применяют в качестве полимерных носителей в медицине и фармацевтике [1,2]. Исследовано твердофазное термическое превращение Arg, Lys и их возможное участие в процессах образования олигомеров в вакуумированной системе. Зависимость давления газообразных продуктов превращения L-Arg (1), L-Lys (2) от температуры доказывает, что диаминокислоты термически превращаются практически в одном температурном интервале 190-240 °С.

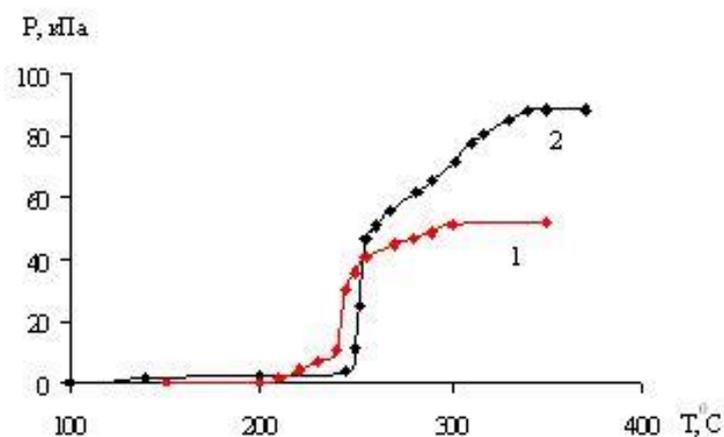


Рисунок. Зависимость давления газообразных продуктов превращения Arg (1), Lys (2) от температуры.

Хромато-масс-спектрометрический анализ продуктов термического превращения Lys, полученных при $T = 210$ °С, показал присутствие аммиака, воды в газовой фазе. Для твердых продуктов превращения Lys наличие низкомолекулярных олигомеров подтверждается ИК-спектроскопическими и масс-спектрометрическими измерениями. Рассчитанные для данных частиц абсолютные молекулярные массы хорошо соотносятся с наблюдаемой серией сигналов в полученном масс-спектре образца методом времяпролетной MALDI MS: 242, 385, 513, 641 Да. Результаты масс-спектрометрического анализа конечного продукта реакции свидетельствуют об образовании низкомолекулярного полилизина при 210-230 °С.

Хромато-масс-спектрометрический анализ продуктов термического превращения Arg, полученных при $T = 210 - 250$ °С, показал присутствие воды, углекислого газа и аммиака в результате поликонденсации. В масс-спектрах наблюдаются сигналы пиков, относящихся к полиаргинуину низкомолекулярного состава продуктов, полученных при 240 °С в течение 4-х часов.

Литература

1. Власов Г.П., Тарасенко И.И. и др. Сверхразветвленные полилизины: изучение механизма образования // Высокомолекулярные соед. Сер. Б – 2009. Т.51. №8. – С. 1559-1566.
2. Nathan A., Zalipsky S., Ertel S., Agathos S.N., Yarmuch M.L. et al Copolymers of lysine and polyethyleneglycol, a new family of functionalized drug carriers // Bioconj. Chem. – 1993 – V. 4 P. 54.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ТЕРМОСТАБИЛЬНОСТИ У БАКТЕРИАЛЬНЫХ НУКЛЕОЗИДФОСФОРИЛАЗ

А.Н. Антипов, Н.Н. Мордкович, Н.А. Окорокова, Т.Н. Сафонова, К.М. Поляков, В.П. Вейко

*Федеральное государственное учреждение «Федеральный исследовательский центр
«Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук», Москва, Россия*

Нуклеозидфосфоорилазы (NP) – ферменты катаболизма нуклеозидов, осуществляющие обратимый фосфоролиз нуклеозидов до рибозо(дезоксирибозо)-1-фосфата и соответствующего гетероциклического основания. К ним могут быть отнесены тимидинфосфоорилаза (КФ2.4.2.4, TPP) пурииннуклеозидфосфоорилаза (КФ2.4.2.1, PuNP), уридинфосфоорилаза (КФ2.4.2.3, UDP) и др. Выяснено, что NP принимают активное участие в формировании и развитии патологических процессов в клетках млекопитающих (ревматоидный артрит, системная склеродермия, подагра, остеоартроз, онкология и т.д.). Так, для TPP и UDP показано резкое возрастание активности этих ферментов в раковых клетках, что привело к созданию диагностического метода определения трансформированных (раковых) клеток. Обнаружено, что TPP и UDP не только разрушают терапевтические агенты нуклеозидной природы, понижая их потенциал, но также способствуют ангиогенезу опухоли и являются антиапоптотическими факторами. Это переводит NP в разряд мишеней для терапевтического воздействия, направленного на их регуляцию или ингибирование. NP нашли применение в ферментативном синтезе («зеленая химия») производных нуклеозидов, применяемых в практической медицине в качестве противоопухолевых, противовирусных и противопаразитарных агентов. Все эти подходы требуют знания строения и механизма функционирования NP, включая и такую фундаментальную задачу, как выяснение принципов формирования термостабильных вариантов этих белков. В данной работе на основе клеток *E.coli*, сконструирована библиотека штаммов-продуцентов (16 вариантов) рекомбинантных NP из различных мезофильных и экстремофильных микроорганизмов, а также, получены их мутантные и гибридные формы. Рекомбинантные NP выделены и показано, что субстраты защищают структуру NP от термального воздействия. Определяющим в этом процессе является неорганический фосфат-ион. Сравнительный биоинформатический анализ позволил предположить, что N-концевая структура этих белков может участвовать в образовании термостабильных NP. Сконструирован гибридный белок тимидинфосфоорилазы (TPP) из *E.coli*, в котором N-концевой фрагмент (1-62 аминокислотные остатки) заменен на соответствующий фрагмент из термостабильной TPP из *G.stearothermophilus*. Показано, что термостабильность полученной гибридной TPP повысилась, примерно, в 7 раз. В первичной структуре уридинфосфоорилазы (UDP) из *E.coli* выявлена структура 25-PGDP-30, высококонсервативная у UDP из мезофильных микроорганизмов. Получена мутантная форма (D27G) UDP из *E.coli*, которая обнаружила повышенную термостабильность (примерно в 11 раз) по сравнению с исходным белком. Кристаллическая форма этого мутантного белка подвергнута рентгеноструктурному анализу (РСА, разрешение 1,75Å) и раскрыты структурные особенности его строения. Высказано предположение, что архитектура фосфат-связывающего сайта у уридинфосфоорилаз и особенности его функционирования, имеют важное значение в придании этому ферменту термостабильности. На основании полученных нами данных РСА для UDP из *Shewanella oneidensis* MR-1, обнаружены малоструктурированные петлевые участки (159-173 и 236-226 аминокислотные остатки), участвующие в формировании активного центра фермента и проведении каталитического акта. Эти фрагменты полипептидной цепи обсуждаются как мишени для дальнейшего исследования принципов образования термостабильных форм NP.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант №18-04-00784).

СПЕКТРАЛЬНЫЕ И ФОТОФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КОМПЛЕКСОВ BODIPY – ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ЗОНДОВ ДЛЯ БИОХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

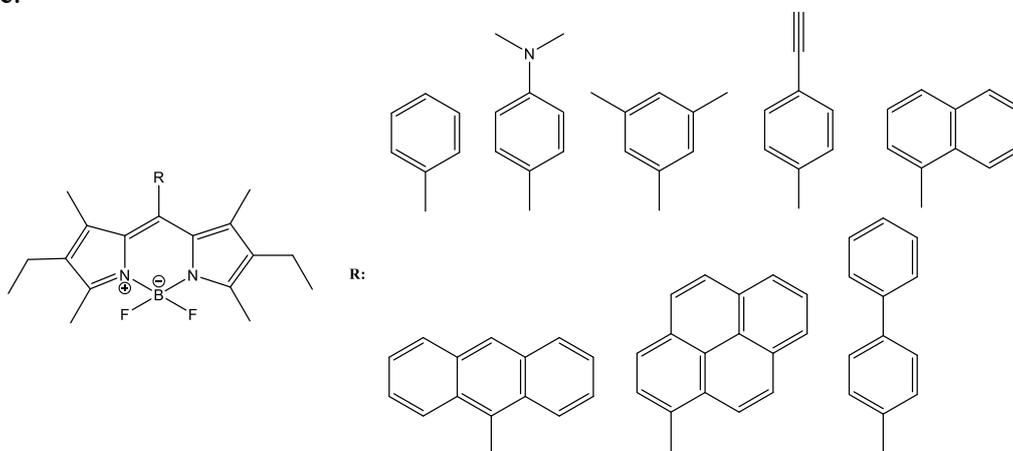
О.С. Водянова, С.Д. Усольцев, Ю.С. Марфин

Ивановский государственный химико-технологический университет, Иваново, Россия

Своевременный анализ изменений, происходящих в организме, является важной задачей биолого-химических исследований и клинической диагностики. Например, изменение характеристик внутриклеточных жидкостей на макроскопическом и микроскопическом уровнях свидетельствует о наличии различных заболеваний и патологий. Поэтому возникает потребность в поиске и детальном изучении более чувствительных и селективных молекулярных сенсоров. Большой интерес в данной области представляют флуоресцентные соединения, что связано с их чрезвычайно высоким аналитическим откликом, высокой селективностью по отношению к анализируемым свойствам, устойчивостью к деструкции и действию различных реагентов.

Среди большого количества различных флуоресцентных молекулярных сенсоров в настоящее время пристально изучается класс борфторидных комплексов дипириринов (**boron dipyrgrins, bodipy**) с объемными ароматическими, либо протяженными алифатическими заместителями. В таких молекулах зависимость флуоресцентных свойств от параметров микроокружения, вызванная переносом заряда и переходом в скрученное состояние, может быть использована для селективного определения различных параметров жидкофазных систем, а также биологических жидкостей. Высокая гидрофобность и наличие специфических сайтов связывания обуславливает возможность использования bodipy для аналитического определения биологических молекул в растворе, например, белков. Таким образом, исследование спектральных и фотофизических характеристик молекулярных сенсоров на основе бордипиририновых люминофоров чрезвычайно актуально. Более того, детектирование с помощью данных соединений главных физико-химических характеристик различных медико-биологических систем: pH среды, температуры, ионной силы, вязкости или полярности, позволит перейти к персонализированной прогностической медицине.

В работе детально изучены спектральные и фотофизические характеристики ряда bodipy, отличающихся объемными заместителями в 8-положении дипириринового остова, в условиях варьирования природы индивидуального растворителя и температуры. Были исследованы возможности применения соединений в качестве флуоресцентных молекулярных сенсоров на параметры сольватного микроокружения и белковые молекулы для дальнейшего использования в сенсорике.



Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант №19-73-10107).

АДАПТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ КРЫС К ПРЕДЕЛЬНОЙ НАГРУЗКЕ В МОДЕЛИ ПРИНУДИТЕЛЬНОГО ПЛАВАНИЯ

Е.А. Корф¹, И.В. Кудрявцев^{2,3}, М.К. Серебрякова², А.В. Новожилов¹, И.А. Добрылко¹, И.В. Миндукушев¹, Н.В. Гончаров^{1,4}

¹Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург; ²Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург; ³Дальневосточный федеральный университет, Владивосток; ⁴НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека ФМБА России, Ленинградская обл.

Умеренные физические нагрузки положительно влияют на иммунитет, обеспечивая лучшую устойчивость к инфекциям и общий иммунологический надзор. Однако физическая нагрузка высокой интенсивности оказывает негативное влияние на иммунные функции. Количество клеток иммунной системы может существенно меняться в зависимости от интенсивности тренировок, тогда как применение некоторых нутрицевтиков способствует улучшению иммунных функций [1]. Экспериментальные исследования эффективности различных препаратов, в том числе нутрицевтиков, проводят чаще всего с использованием грызунов в моделях беговой и плавательной нагрузки [2]. Наши исследования с применением экстракта зеленого чая (ЭЗЧ) в модели принудительного плавания свидетельствуют о повышении выносливости крыс за счет дополнительного участия в работе медленных мышц, адаптация которых к нагрузке сопряжена с повышением экспрессии генов, ответственных за регуляцию баланса ионов Ca^{2+} [3]. Сравнение ЭЗЧ и аммиака в виде раствора хлорида аммония (ХА) позволило установить стимулирующий эффект ХА, превышающий действие ЭЗЧ [4]. Сравнение разных доз (10 и 20 мг/кг) ХА и карбоната аммония (КА) на продолжительность плавания и максимальный уровень лактата выявило более высокую эффективность ХА в дозе 20 мг/кг по сравнению с 10 мг/кг, тогда как эффективность КА в дозе 10 мг/кг примерно соответствовала эффективности ХА в дозе 20 мг/кг [5]. Цель данной работы – провести сравнительный анализ эффективности двух доз разных солей аммония, хлорида и карбоната, а также их сочетанного действия с ЭЗЧ на функциональные и иммунологические показатели крыс.

Интенсивная физическая нагрузка не вызвала изменений уровня лейкоцитов, абсолютного количества лимфоцитов, гранулоцитов и моноцитов, относительного и абсолютного количества В-лимфоцитов во всех группах экспериментальных животных относительно интактного контроля, однако выявлены статистически значимое повышение относительного количества лимфоцитов у крыс группы КА10 по отношению к группам ХА20, КА20 и ЭЗЧ+ХА20 и понижение относительного количества гранулоцитов у крыс этой же группы по отношению к группам ХА10, ХА20 и КА20. Корреляционный анализ функциональных (продолжительность плавания) и иммунологических показателей не выявил статистически значимых корреляций в пяти из восьми групп экспериментальных животных. Достоверность корреляций выявлена в группе (+)контроля и группах животных, которым вводили карбонат аммония (обе дозы). Структура иммунного ответа контрольных животных свидетельствует о высокой «цене», которую приходится «платить» организму за физическое перенапряжение, связанное с демонстрацией «высоких результатов». Иммунологическое профилирование свидетельствует о том, что хлорид аммония в дозе 20 мг/кг является наиболее эффективным средством повышения физической работоспособности в разработанной нами модели принудительного плавания.

Работа выполнена в рамках госзадания № АААА-А18-118012290142-9.

Литература

[1] Goncharov N. Et al. Nutraceuticals in sports activities and fatigue. In: Gupta, R.C. (Ed.), Nutraceuticals: Efficacy, Safety and Toxicity. Amsterdam. AcademicPress/Elsevier. 2016. P.177-188; [2] Новожилов А.В. и др. // Бюл. Эксп. Биол. Мед. 158(9) 327-332 (2014); [3] Корф Е.А. и др. // Бюл. Эксп. Биол. Мед. 164(7) 10-14 (2017); [4] Гончаров Н.В. // Рос. физиол. Журн. 104(12) 1428-1441 (2018); [5] Корф Е.А. и др. // Бюл. Эксп. Биол. Мед. 168(11) 546-550 (2019).

ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ МОЩНОСТЬ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Н.В. Гончаров^{1,2}, И.В. Кудрявцев^{3,4}, М.К. Серебрякова³, А.С. Трулев³, П.В. Авдонин⁵

¹Институт эволюционной физиологии и биохимии РАН, Санкт-Петербург; ²НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека ФМБА России, Ленинградская обл.; ³Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург; ⁴Дальневосточный федеральный университет, Владивосток

Апоптоз – это один из вариантов регулируемой клеточной гибели, имеющий отличительные морфологические и биохимические особенности. Он считается важнейшим этапом в нормальной жизнедеятельности клеток и тканей, поскольку способствует поддержанию их нормального развития и функционирования. В настоящее время в зарубежной и отечественной литературе используются в основном два термина для качественной и количественной оценки апоптозного действия веществ. Одним из них является «апоптозный потенциал» [1,2]. Его значение, как правило, ограничивается констатацией способности вещества вызывать апоптоз: низкая или высокая. При этом иногда говорят об изменении апоптозного порога [3]. Данный термин чаще всего сопровождается данными о проценте гибели клеток при действии проапоптотического агента. Термином, предложенным для количественной оценки гибели клеток от апоптоза, является «апоптозный индекс» [4,5]. Он равен отношению гибели клеток от апоптоза к общему числу клеток и сейчас вычисляется с помощью программ для цито- и морфометрии. Разновидностью апоптозного индекса является апоптозно-митозное соотношение [6]. Таким образом, понятие «апоптозный потенциал» следует рассматривать как упрощенный вариант «апоптозного индекса». Данные понятия и показатели во многом субъективны и не подходят для репрезентативной количественной оценки и характеристики цитотоксического действия веществ в достаточно широком интервале терапевтических и/или токсических доз, а также в определенном временном интервале. Соответственно, их практическая значимость минимальна. Для репрезентативной количественной оценки токсического действия вещества в определенном интервале доз (количества вещества на определенное количество клеток) и времени существует необходимость в разработке особой концепции и алгоритма. На основе ранее полученных данных [7,8] мы предложили ввести понятие цитотоксической мощности в качестве обобщающей альтернативы существующим понятиям, характеризующим развитие апоптоза, некроза и другие типов гибели клеток [9]. На примере цитотоксического действия H_2O_2 по отношению к эндотелиальным клеткам апробирован алгоритм расчета цитотоксической мощности на основе количественных соотношений исследуемого вещества и клеток. После первой публикации концепция претерпела некоторые изменения, в настоящее время цитотоксическая мощность (P) химического соединения рассчитывается как произведение количества клеток (n), в которых происходит развитие цитотоксических процессов (I), на количество (уровень активности) этих процессов, при воздействии определенного количества вещества в молях (S) за единицу времени (t):

$$P = \frac{n \cdot I}{S \cdot t}$$

Работа выполнена в рамках госзадания № АААА-А18-118012290142-9.

Литература

- [1] Kuwashima Y. et al. // Int. J. Gynecol. Pathol. 14(1) 45-49 (1995);
- [2] Graeber T.G. et al. // Nature. 379(6560) 88-91 (1996);
- [3] Thompson C.B. // Science. 267(5203) 1456-1462 (1995);
- [4] Potten C.S. // Br. J. Cancer. 74(11) 1743-1748 (1996);
- [5] Henery S. et al. // Apoptosis. 13(8) 1054-1063 (2008);
- [6] Mooney E.E. et al. // J. Clin. Pathol. 48(3) 242-244 (1995);
- [7] Кудрявцев И.В. и др. // Биологические мембраны. 30(5-6) 438-444 (2013);
- [8] Надеев А.Д. и др. // Цитология. 57(12) 909-916 (2015);
- [9] Гончаров Н.В. и др. // Биологические Мембраны. 35(1) 16–26 (2018).

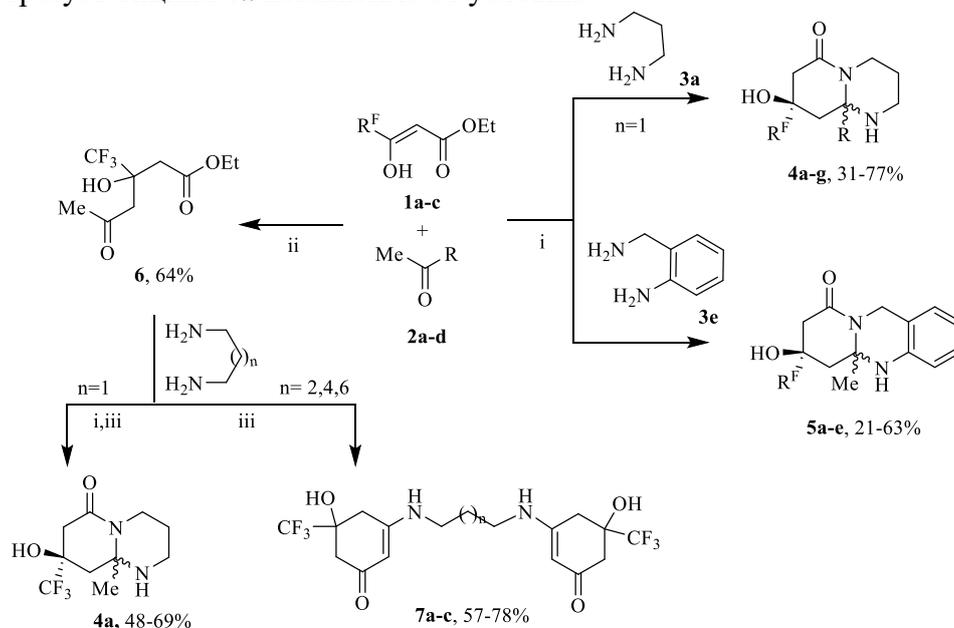
ТРЕХКОМПОНЕНТНАЯ ЦИКЛИЗАЦИЯ ПОЛИФТОРАЛКИЛ-3-ОКСОЭФИРОВ, МЕТИЛКЕТОНОВ С 1,3-ДИАМИНАМИ И ДРУГИМИ ЛИНЕЙНЫМИ ДИАМИНАМИ

М.В. Горяева, С.О. Куц, Я.В. Бургарт, В.И. Салютин

*Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН,
620990, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской/Академическая, 22/20*

E-mail: pmv@ios.uran.ru

Однореакторные трехкомпонентные реакции полифторалкил-3-оксоэфиров **1a-c** с метилкетонами **2a-d** и 1,3-диаминопропаном **3a** приводят к образованию октагидропиридо[1,2-*a*]пиримидин-6-онов **4a-g**. Введение в эти реакции 2-(аминометил)анилина **3e** в качестве диаминной компоненты позволило получить пиридо[2,1-*b*]хиназолин-9(11*H*)-оны **5a-e**. 1,3-Диамины в этих превращениях реагируют аналогично ранее изученным 1,2-диаминам, образуя гетероаннелированные тетрагидропиридиноны [1]. Диамины с длинной алифатической цепью **3c-e** (1,4-диаминобутан, 1,6-диаминогексан и 1,8-диаминооктан) не вступают в трехкомпонентную циклизацию с образованием бициклических продуктов, но участвуют в двухкомпонентной реакции с альдолом **6**, полученным из 3-оксоэфира **1a** и ацетона **2a**, давая бис-циклогексеноны **7a-c**, имеющие алифатический линкер, хотя 1,3-диаминопропан **3a** с альдолом **6** образует бицикл **4a** независимо от условий.



Изучено региоизомерное и пространственное строение новых гетероциклов, предложен механизм их образования.

Тестирование биологической активности некоторых синтезированных гетероциклов выявило соединения с умеренной противовирусной активностью против гриппа А / Пуэрто-Рико / 8 / 34 (H1N1) и Коксаки В3.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (проект № 18-03-00342).

Литература

[1] M.V. Goryaeva, Ya.V. Burgart, Yu.S. Kudyakova, M.A. Ezhikova, M.I. Kodess, P.A. Slepukhin, V.I. Saloutin, *Eur. J. Org. Chem.* 2015, 6306.

ОСОБЕННОСТИ СОЗДАНИЯ ГОТОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ПУТЕМ ИХ МИКРОКАПСУЛИРОВАНИЯ В БИОДЕГРАДИРУЕМЫЕ ПОЛИМЕРЫ

Е.В. Грехнева¹, Т.Н. Кудрявцева¹, Л.Г. Климова²

¹ФГБОУ ВО «Курский государственный университет»

²ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»

Известно, что продукты микрокапсулирования фармакологически активных соединений обладают повышенной биологической активностью по сравнению с исходным субстратом и могут помочь решить многие проблемы, связанные с «адресной» доставкой лекарственного препарата в определенные органы и системы. Они также обеспечивают контролируемое высвобождение лекарственного вещества и пролонгированность действия препарата на их основе [1].

В качестве лекарственного вещества (ЛВ) в данной работе использовали акридонуксусную кислоту, фурацилин, тетрациклин, парацетамол, дибазол, метронидазол а также цефтриаксон и окситетрациклин. В зависимости от типа и назначения лекарственной формы на основе продуктов микрокапсулирования нами предложены несколько типов оболочек: одинарная на основе водорастворимого полимера, одинарная на основе водонерастворимого полимера и двойная. Первый тип покрытия обеспечивает придание препаратам псевдорастворимых свойств, за счет чего повышается их биодоступность и биологическая активность [2]. Оболочками для получения покрытий второго типа являются в основном полимеры торговой марки Eudragit® - являющиеся производными метакриловой кислоты. Они обеспечивают высвобождение ЛВ в определенном участке желудочно-кишечного тракта. И, наконец, третий тип оболочки (двойная) представляет из себя систему, состоящую из ЛВ покрытого первым слоем нерастворимого в воде полимера и вторым слоем водорастворимого полимера. Такие системы могут иметь очень широкий спектр использования: от готовых сиропов для перорального применения, до напыляемых порошков для хирургических целей [3].

Для получения описанных выше систем применяют, как правило, физико-химический метод микрокапсулирования. Этот метод прост в исполнении, не требует специального оборудования и отличается высокой производительностью. Единственным недостатком является высокая полидисперсность получаемого продукта. Однако, для получения микрокапсул третьего типа, по нашему мнению, этот метод подходит лучше всего.

Для получения микрокапсул с одинарной оболочкой (первого и второго типов) мы применяли, в том числе, метод распылительной сушки (Nano Spray Dryer B-90 от компании BUCHI). Получаемые таким образом микрокапсулы практически одинаковы по размеру и всегда имеют правильную шарообразную форму. Метод распылительной сушки также позволяет значительно расширить спектр применяемых в качестве оболочек полимеров. Единственным недостатком является крайне низкая производительность именно этого типа сушилки.

Литература

1. Elena V. Grekhnova, Tatyana N. Kudryavtseva, Ilona B. Kometiani, Yuriy O. Velyaev Microcapsulation of Furacilin as a Method of Creating New Medicinal Forms, Possessing with Increased Biological Accessibility and Prolongable Effect // Asian Journal of Pharmaceutics Vol 11, Issue 04, 2017.
2. Грехнева Е.В., Кудрявцева Т.Н., Климова Л.Г. Способ повышения антибактериальной активности фурацилина *in vitro* / патент на изобретение №2697056 опублик. 09.08.2019
3. Грехнева Е.В., Кудрявцева Т.Н., Ефанов С.А. Создание новых форм лекарственных препаратов пролонгированного действия // XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. В 6 т. Т. 5: тез. Докл. – Санкт-Петербург, 2019 г. Т. 5. Медицинская химия: фундаментальные и прикладные аспекты С. 156.

ВОЗМОЖНОСТИ СОЗДАНИЯ ГЕМОСТАТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ

Т.Н. Кудрявцева, Е.В. Грехнева, С.А. Ефанов

ФГБОУ ВО «Курский государственный университет»

Одним из направлений современной фармации в отношении кровоостанавливающих лекарственных продуктов является получение аппликационных средств, а именно гемостатических имплантов.

Актуальность данного исследования связана с тем, что нередко, традиционно применяемые в медицинской практике препараты для остановки кровотечений, недостаточно эффективны и неспособны привести к действенному снижению кровопотери. А это, в свою очередь, опасно развитием геморрагического шока, острого ДВС-синдрома, ишемии и некрозов жизненно важных органов.

В настоящее время в качестве гемостатических имплантов исследуются пленки и губки на основе полимеров различной природы – белков или полисахаридов. Однако, наиболее широко используются гемостатические губки на основе коллагена (в РФ основными производителями являются ООО «Белкозин» (г. Луга Ленинградской области) и ЗАО «Зеленая дубрава» (г. Дмитров Московской области), за рубежом - Takeda Austria GmbH, Nycomed Austria GmbH (Австрия) Тахокомб®).

В настоящем исследовании изучалась возможность получения губчатых и пленочных имплантов на основе карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ), гидроксипропилметилцеллюлозы (ГМПЦ), метилцеллюлозы (МЦ). В отличие от материалов животного происхождения, большинство полисахаридов обладает низкой аллергенностью, характеризуется отсутствием токсичности, биосовместимостью полимеров и продуктов их распада, что открывает широкие возможности получения большого ассортимента материалов с заданными свойствами и составами.

В работе изучалось влияние средней молекулярной массы полимера на внешний вид, эластичность, способность к набуханию и растворению получаемых имплантов. Показано, что материалы, полученные из полимеров с более низкой молекулярной массой отличаются большей эластичностью и гибкостью, при этом имеют более высокую скорость растворения и набухания от чего напрямую зависит пролонгированный эффект материала, т.е. скорость высвобождения из него ДВ.

Для создания кровоостанавливающих имплантов пролонгированного действия необходимо было снизить скорость растворения губки (пленки). Для этого в полимерную композицию дополнительно вводился кросс-линкер, в качестве которого использовались минеральные или органические кислоты. Наилучшие результаты показали янтарная и лимонная кислоты, добавление которых существенно не влияло на органолептические характеристики губки (пленки). Изменение же концентрации кислот в определенных пределах позволяло добиваться различной скорости растворения и набухания импланта.

Также было исследовано влияние пластификаторов (глицерина, ПЭГ-400, ПЭГ-6000, диэтаноламина, триэтаноламина, тетраэтанолamina) как на качественные показатели импланта (гибкость, эластичность), так и на скорость высвобождения из него ДВ.

Помимо состава большое влияние на органолептические свойства губок (пленок) оказывает программа сушки (режим лиофилизации в случае губки и температурный в случае пленки).

Таким образом, показано, что варьируя перечисленные выше параметры, можно получать гемостатические губчатые или пленочные импланты с заданным набором свойств.

СОЗДАНИЕ КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЙ С ИНДУЦИРОВАННОЙ ТРАНСПОРТЕР-ОПОСРЕДОВАННОЙ ХИМИОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ

А. Сагайдак, А.А. Романова, Т.А. Григорьева, В.Г. Трибулович

НИЛ «Молекулярная фармакология», Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский пр., 26

Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ), подразумевающая невосприимчивость опухоли к широкому спектру препаратов, является серьезной проблемой при химиотерапии пролиферативных заболеваний. Одним из основных механизмов, при активации которого наблюдается развитие резистентности, является повышенная экспрессия трансмембранных белков-переносчиков – ABC транспортеров. Основную роль в возникновении множественной лекарственной устойчивости играют Р-гликопротеин (Pgp), белок, ассоциированный с МЛУ (MRP1), и белок устойчивости рака молочной железы (BCRP) [1]. В здоровых клетках ABC транспортеры обеспечивают перенос необходимых соединений, а также выбрасывают ксенобиотики, защищая клетку от интоксикации. В опухолевых клетках белки-транспортеры обеспечивают выброс лекарственных препаратов и провоцируют развитие химиорезистентности, что приводит к возникновению рецидивов на различных стадиях лечения [2].

Создание противораковых препаратов, способных преодолевать МЛУ, является важной задачей современной онкологии, а ее решение способно радикально изменить протокол лечения пролиферативных заболеваний [3].

С целью исследования активности транспортеров и влияния на нее потенциальных ингибиторов, в НИЛ «Молекулярная фармакология» ведется работа по созданию резистентных клеточных линий на основе материнской линии аденокарциномы толстой кишки человека НСТ116. Для этого клетки НСТ116 дикого типа рутинно культивируются в среде с противораковыми препаратами различного механизма действия - Paclitaxel и Nutlin-3a. Повышение концентрации препаратов в три раза осуществляется каждый раз, когда скорость роста на препарате выравнивается со скоростью роста контрольных клеток, культивируемых без препарата.

Параллельно осуществляется селекция клеток НСТ116 по способности поглощать родамин 123. Этот флуоресцентный краситель является субстратом Р-гликопротеина, и можно ожидать, что менее интенсивное накопление красителя в клетках соответствует большей активности транспортера. Отбор клеток, слабо подверженных окраске родамином 123, осуществляется при помощи системы высокосолевого анализа (Operetta CLS™) после 40 минут инкубации с красителем.

На следующем этапе работ будет изучена резистентность (в том числе перекрестная) полученных штаммов, а также уровни экспрессии белков-транспортеров.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (проект № 19-73-10150).

Литература

1. Lindsay C. Czuba, Kathleen M. Hillgren, Peter W. Swaan Post-translational modifications of transporters// *Pharmacology and Therapeutics*, № 192, December 2018, P. 88-99. Doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.06.013;
2. Моргун А.В. Прогностическая значимость Р-гликопротеина в развитии химиорезистентности при онкологических заболеваниях// *Сибирский медицинский журнал*. – 2007. – № 3. – с. 11-16;
3. Keith I. Block, Charlotte Gyllenhaal, Leroy Lowe, Amedeo Amedei and etc. Designing a broad-spectrum integrative approach for cancer prevention and treatment// *Seminars in cancer biology*, № 35, December 2015, P. 276-304. Doi: 10.1016/j.semcancer.2015.09.007.

СТРУКТУРНЫЕ МОДЕЛИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ EP-РЕЦЕПТОРОВ С СИНТЕТИЧЕСКИМИ СЕЛЕКТИВНЫМИ АГОНИСТАМИ

В.Н. Егорычева¹, А.В. Веселовский², Н.В. Гроза¹

¹*МИРЭА – Российский технологический университет, Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова, 119571, Россия Москва, проспект Вернадского 86, e-mail: grozav@gmail.com;*

²*ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича», 119121, Россия Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр.8*

Арахидоновая кислота метаболизируется циклооксигеназами (COX-1 и COX-2) в простаноиды, которые выполняют различные функции в физиологических ответах организма млекопитающих. Один из этих метаболитов, простагландин E серии 2 (PGE2), взаимодействует с четырьмя различными G-белок связанными рецепторами EP1, EP2, EP3 и EP4, которые специфическим образом экспрессируются в различных тканях и органах. Каждый из этих рецепторов является фармацевтически важной мишенью с четко выраженной тканевой локализацией и сигнальными путями. PGE2 отвечает за большое разнообразие как полезных, так и неблагоприятных реакций организма. Простагландин E2 является мощным сосудорасширяющим средством, иммуномодулятором и повышает проницаемость сосудов. Дисрегуляция биосинтеза или деградация PGE2 ассоциируется с тяжелыми патологическими состояниями, такими как хроническое воспаление, нейродегенеративные расстройства или опухолевый процесс. Молекулярный докинг синтетических аналогов природных простагландинов (лигандов) в различные терапевтические мишени сигнальных путей липидных медиаторов представляет интерес для исследования молекулярных механизмов возникновения и развития различных патологий и способов борьбы с ними.

В ходе работы с применением методов молекулярного докинга были построены структурные модели взаимодействия простагландиновых мембранных рецепторов EP3 и EP4 с синтетическими лигандами (агонистами) – аналогами простагландинов PGE1 и PGE2. В качестве исследуемого лиганда EP4 рецептора был выбран ONO-AE1-329 (дитапроизводное PGE1), для EP3 рецептора – SC-46275 и MB-28767. Трехмерные координаты EP рецепторов были получены из банка данных белков и нуклеиновых кислот (PDB). Предполагаемые ориентации лигандов (модуляторов) в ортостерном сайте связывания EP3 и EP4 рецепторов (PDB коды: 5YWY, 6AK3) определялись с помощью докинг-исследования. Структуры исследуемых лигандов построены с использованием стандартных длин и углов связей в программе Sybyl-X 2.1.1. Частичные атомарные заряды рассчитывались по алгоритму Gasteiger-Huckel. Молекулярная геометрия построенных соединений была минимизирована с помощью силового поля Tripos в Sybyl-X 2.1.1. Для расчета и построения структурных 3D моделей «рецептор-агонист» были использованы программные продукты: AutoDockTools; AutoDockVina и PyMOL.

Результаты молекулярного докинга показали, что исследуемые лиганды (агонисты EP рецепторов) формируют три типа основных взаимодействий с мишенями: карбоксильная группа взаимодействует через водородные связи с гуанидиновой группой Arg3167.40 в EP4 рецепторе (Arg333 в EP3 рецепторе); E-кольцо (циклопентановое) связывается с остатками Thr1072.58, Thr1062.57 и Met581.42 посредством гидрофобных контактов (для EP3 рецептора); громоздкая группа на конце ω-цепи образует гидрофобные взаимодействия, что подтверждается и в опубликованных работах [1].

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ, проект 19-04-00082.

Литература

[1] Toyoda, Yosuke Ligand binding to human prostaglandin E receptor EP4 at the lipid-bilayer interface/ Yosuke Toyoda, Kazushi Morimoto, Ryoji Suno // Nat. Chem. Biol. - 2019. - Vol. 15, № 18-26. - P. 18-26.

КАРИОФИЛЛАНОВЫЕ ТИОСЕСКВИТЕРПЕНОИДЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА

Ю.В. Гырдымова, С.А. Рубцова

*Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН
167000, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, д. 48
gyrdymova-jw@chemi.komisc.ru*

Оксид кариофиллена – природный сесквитерпеноид, обладающий биологической активностью и интересной структурой, позволяющей проводить его модификацию с образованием продуктов различного строения. В докладе обобщены данные по синтезу и биологическим испытаниям кариофиллановых тиосесквитерпеноидов, полученных из оксида кариофиллена. Стартовым соединением для ряда производных явился 4,5-эпоксикариофилланил-15-тиол, полученный тиолированием оксида кариофиллена.

Исследование биологической активности полученных тиосесквитерпеноидов проводилось совместно с Институтом биологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН и НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. Все тестируемые соединения значительно ингибировали окисление нативного гемоглобина, снижали накопление вторичных продуктов перекисного окисления липидов и обладали способностью защищать клетки крови в условиях острого окислительного стресса. 4,5-Эпоксикариофилланил-15-тиол практически полностью ингибировал H₂O₂-индуцированный гемолиз эритроцитов и проявил наилучшие мембранопротекторные свойства.

Наибольшей противовирусной активностью в отношении вируса гриппа типа А обладают симметричные ди(4,5-эпоксикариофилланил)дисульфид и ди(5-гидроксикариофилл-3-ен-8-илметил)дисульфид и 1,2-бис(4,5-эпоксикариофилланилтио)этан.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект № 18-33-00846 мол_a

БИОТРАНСФОРМАЦИЯ СТЕРИНОВ И ОБРАЗОВАНИЕ ЦЕННЫХ C22- ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ СТЕРОИДОВ МУТАНТАМИ *MYCOLICIBACTERIUM NEOAURUM*

Д.В. Довбня^{1,2}, Т.В. Ивашина², А.А. Шутков^{1,2}, С.М. Хомутов², М.В. Донова^{1,2}

¹ ООО «Фарминс», Пущино, Россия; ² ФИЦ ПНЦБИ РАН, Институт биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г.К. Скрыбина РАН, Пущино, Россия

Модификация биохимических путей окислительной деградации стеринов является основой конструирования штаммов-продуцентов ключевых стероидных прекурсоров, используемых в синтезах фармацевтических стероидов [1]. Некоторые штаммы сапротрофных актинобактерий *Mycolicibacterium neoaurum* способны полностью окислять боковую цепь стеринов при C17 с накоплением андрост-4-ен-3,17-диона (АД), незначительных количеств стероидного спирта 20-гидроксиметилпрегн-4-ен-3-она (ГМП) и их 1,2-дегидроаналогов.

Анализ собранных ранее геномов двух штаммов *M. Neoaurum* NRRL В-3805 [2] и ВКМ Ас-1815Д [3] позволил идентифицировать ряд ортологов известных генов стероидного катаболизма, предположительно участвующих в окислительной деградации стеринов на уровне C₂₂ – C₂₄ интермедиатов. В числе этих генов обнаружен ген предполагаемой ацетил-СоА-ацетилтрансферазы с высоким уровнем гомологии кодируемого белка (85 – 99% идентичных аминокислот) с микобактериальными 3-кетостероид-КоА тиолазами, в частности, с белком FadA5 из *M. Neoaurum* ATCC 25795, необходимым для образования C₂₂ и C₂₄ интермедиатов окисления холестерина [4]. В геномы штаммов NRRL В-3805 и ВКМ Ас-1815Д были введены направленные мутации, в том числе, выполнен нокаут гена *fadA5*. Также получены штаммы с комплементированной мутацией в *fadA5* или с увеличенной экспрессией данного гена. У полученных мутантов проанализированы профили стероидных продуктов, образуемых при биотрансформации холестерина и фитостерина (природной смеси растительных стеринов).

Штаммы с инактивированным геном *fadA5* накапливали ряд C₁₉ – C₂₉ стероидных интермедиатов. При этом наблюдали зависимость состава продуктов от наличия в организме-продуценте дополнительных мутаций и использованного субстрата биотрансформации. Основные продукты были очищены и идентифицированы методами ВЭЖХ, МС высокого разрешения и ЯМР-спектроскопии.

Выбор комбинации введённых мутаций, селекция активных клонов и оптимизация условий позволили увеличить активность и селективность биотрансформации. Подобраны условия полной конверсии фитостерина, сопровождающейся накоплением двух основных продуктов – 22-оксо-функционализированного соединения 24-норхолондиона (24-НХЕД) в равных пропорциях с ГМП, или, преимущественно 24-НХЕД. В случае биоконверсии холестерина, также наблюдали накопление 24-НХЕД, что свидетельствует о наличии альтернативного (не катализируемого FadA5) варианта расщепления C₂₄ интермедиатов у исследуемых штаммов.

Получение C22-оксо-функционализированных стероидных соединений из фитостерина в одну биотехнологическую стадию представляет интерес, как источник перспективных стероидных прекурсоров, близких структурных аналогов стероидных гормонов ряда прегнана. Данные предшественники могут быть использованы в сокращённых схемах синтезов спектра фармацевтических кортикостероидов и других синтетических гормонов. В настоящее время кортикостероиды получают из АД, достраивая боковую цепь при C17 или из ГМП, который предварительно подвергают C22-оксофункционализации методами химического синтеза.

Работа выполнена в рамках международного проекта ЭРА КоБиоТех: Синтетическая биология для промышленного производства стероидов (акроним Syntheroids) при исключительной финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (уникальный идентификатор проекта RFMEFI58818X0008).

[1] Donova M.V. // Methods Mol. Biol., 2017, V. 1645, P. 1-13. [2] Shtratnikova V. et al. // Genome A, 2014, V. 2, P. 1-2. [3] Rodriguez-Garcia A. et al. // J. Biotechnol., 2016, V. 224, P. 64-65. [4] Xu L.Q. et al. // Sci. Rep., 2016, V., P. 21928.

РЕНТГЕНОСТРУКТУРНЫЙ АНАЛИЗ КАРДИТОКСИНА S-ТИПА ИЗ ЯДА КОБРЫ *N. NAJA*

К.М. Дубова^{1,2}, В.Р. Самыгина^{1,2}, Г. Буренков³, П.В. Дубовский⁴, Ю.Н. Уткин⁴

¹ФНИЦ “Кристаллография И Фотоника” РАН, Москва, Россия

²НИЦ “Курчатовский Институт”, Москва, Россия

³Европейская Молекулярно Биологическая Лаборатория, Гамбург, Германия

⁴ИБХ им. Академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия

Кардиотоксины являются одним из компонентов яда кобр. Они способны вызывать гемолиз, цитотоксичность, деполяризацию мембран клеток, слияние мембран. Кардиотоксины разделяют на Р-тип (содержащие Pro в 30 положении) и S-тип (содержащие Ser в 28 положении). Несмотря на высокую гомологию этих двух типов, они проявляют разную активность в связывании с мембранами.

В настоящей работе были выделены несколько кардиотоксинов из сухого яда кобры *Naja Naja*, с использованием гель-фильтрации, ионообменной хроматографии и обращённо-фазовой ВЭЖХ. Наиболее распространённым оказался кардиотоксин S-типа. Методом рентгеноструктурного анализа была установлена его трёхмерная структура. Кристаллы кардиотоксина, принадлежащие к пространственным группам C222₁ и P6₄22, выращивали методом висячей капли или встречной диффузии. Аминокислотная последовательность токсина была подтверждена масс-спектрометрией. Однако с помощью масс-спектрометрии точно определить аминокислотную последовательность области от 47 до 50 аминокислотного остатка не удалось. Окончательный вариант LLVK был установлен рентгеноструктурным анализом. Анализ карты электронной плотности полученных структур выявил присутствие связанной молекулы воды в петле II во всех субъединицах гексагональной структуры и двух субъединицах ромбической формы, что согласуется с тем, что было обнаружено в структурах гомологичных кардиотоксинов, решённых методом ЯМР (PDB код: 5NPN, 1RL5). Нельзя исключить, что эта молекула воды в петле II у S-типа кардиотоксина может играть роль в связывании с мембранами [1].

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования в рамках выполнения работ по Государственному заданию ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН в части подбора первичных условий кристаллизации, в рамках Федеральной космической программы 2016-2025 (МКС “Наука”) в части кристаллизации методом встречной диффузии и сбора дифракционных данных.

Литература

[1] Konshina A.G., Dubinnyi M.A., Efremov R.G. Structural determinants of cardiotoxins membrane binding: a molecular modeling approach. Computational structural and functional proteomics. 2006. Part 2. P. 285-288.

ПОИСК ИНГИБИТОРОВ КАРБОКСИЛЭСТЕРАЗЫ В РЯДУ 4-АРИЛГИДРАЗИЛИДЕНПИРАЗОЛ-3-ОНОВ

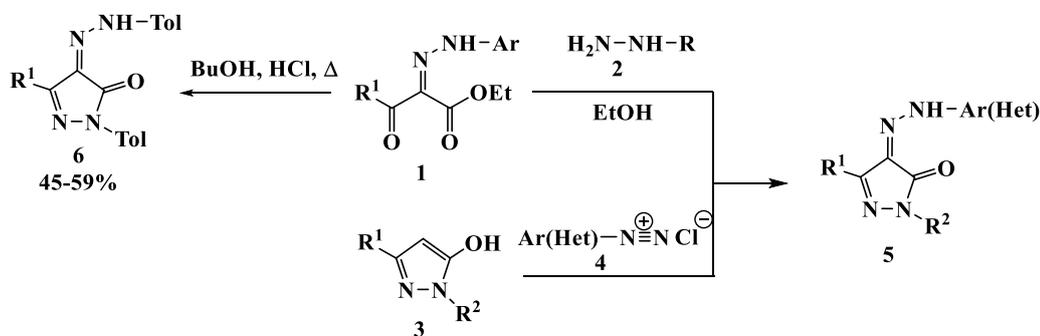
Н.А. Елькина¹, Е.В. Щегольков¹, Я.В. Бургарт¹, Г.Ф. Махаева², Н.П. Болтнева²,
Е.В. Рудакова², В.И. Салютин¹

¹Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук, Российская Федерация, 620990 Екатеринбург, ул. С. Ковалевской / Академическая, 22/20

²Институт физиологически активных веществ Российской академии наук, Российская Федерация, 142432 Московской обл., Черноголовка, Северный проезд, 1
E-mail: natali741258@mail.ru

КЭ является ключевыми ферментами гидролитического метаболизма экзо- и эндогенных соединений, содержащих сложноэфирную или амидную группу. Недавно нами было найдено новое семейство эффективных и селективных ингибиторов карбоксилэстераз (КЭ), имеющих 2-арилгидразино-3-полифторалкил-1,3-дионовый скаффолд [1,2].

С целью поиска перспективных ингибиторов этого класса нами разработаны методы полифторалкилсодержащих 4-(гет)арилгидразинилиденпиразолонов **5**. Для их синтеза предложено использовать два подхода. Первый способ основан на циклизации этил-2-(гет)арилгидразинилиден-3-полифторалкил-3-оксопропионатов **1** с гидразинами **2**. Во втором методе целевые продукты **5** синтезированы путем азосочетания 3-полифторалкилпиразол-3-онов **3** с хлоридами (гет)арилдiazония **4**. Следует отметить, что второй способ является наиболее предпочтительным, поскольку пиразолоны **5**, полученные данным методом, не требуют сложной очистки, так как они не подвержены реакции кислотного расщепления при азосочетании. Нами также был обнаружен новый метод получения 2-арилгидразинилиден-3-пиразолонов **6**, имеющих одинаковые арильные заместители при атомах азота, за счет самоконденсации 3-оксоэфира **1** в кипящем BuOH при катализе HCl.



R¹=Me, CF₃, C₂F₅, C₄F₉; R²= H, Me, Ph, Tol, C₆H₄SO₂NH₂; R=Me, Ph;
Het = Ant; Ar = Ph, Tol

Полифторалкилсодержащие 2-арилгидразинилиден-3-пиразолоны **5**, в отличие от нефторированных аналогов, оказались способными ингибировать КЭ в концентрации 10⁻⁵ – 10⁻⁷ моль, тогда как по отношению к структурно и функционально родственным ацетил- и бутирилхолинэстеразам они не проявили активность, что указывает на селективность их действия. Отмечено, что присутствие заместителя в арильном фрагменте при атоме азота существенно снижает их анти-карбоксилэстеразное действие. 3-Метил-содержащие 2-арилгидразинилиден-3-пиразолоны **5** показали значительную антирадикальную активность в ABTS тесте (TEAC 0.8-0.86).

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 20-03-00312.

Литература

1. Патент РФ на изобретение № 2574291 (2015) Бургарт Я.В. и др.
2. Khudina O.G., Makhaeva G.F., Elkina N.A., et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2019, V. 29, N 23, P. 126716.

АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ФРАКЦИЙ ЭКСТРАКТА ЧАГИ, ОТЛИЧАЮЩИХСЯ ПОЛЯРНОСТЬЮ

А.А. Ермошин, И.С. Киселева, И.В. Никконен, Е.И. Григорьева, М.Г. Малева

Уральский федеральный университет

Чага (*Inonotus obliquus*) издавна используется в традиционной и научной медицине для комплементарной терапии раковых заболеваний, лечения заболеваний ЖКТ и т.д., что связано с содержанием в ней меланинового комплекса. Однако чага богата другими биологически активными веществами. В последнее время наблюдается повышенный интерес к антиоксидантам природного происхождения, в том числе к антиоксидантам чаги.

Цель нашей работы – оценить антиоксидантную активность фракций экстрактов чаги, полученных с последовательным использованием растворителей возрастающей полярности.

Исходный препарат получен путем исчерпывающей 3-х кратной экстракции порошка чаги 95, 70 и 40% этанолом и водой. Экстракты были объединены, упарены, остаток последовательно обрабатывали петролейным эфиром, диэтиловым эфиром, хлороформом, этилацетатом, н-бутанолом и водой. У полученных фракций оценивали общую восстановительную активность (по образованию молибденовой сини), способность ингибировать образование оксида азота (в реакции с нитропруссидом натрия и реактивом Грисса), способность препятствовать перекисному окислению липидов (по образованию малонового альдегида из Твин-80) и по тушению радикала АВТS. В опыте 1 мл фракции соответствовал 400 мг сухого веса интактного гриба. Результаты представлены в таблице.

Фракция	Восстановительная активность, %	Подавление образования NO, %	Ингибирование процесса ПОЛ, %	ABTS - тест, %
Общий экстракт	209,2±8,7	75,4±0,1	15,8±1,8	79,6±6,9
Петролейный эфир	- 62,6±2,8	28,4±4,4	- 35,6±3,8	10,3±1,1
Диэтиловый эфир	-34,7±13,6	42,2±4,2	- 12,7±4,7	92,9±0,1
Хлороформ	- 54,5±8,5	- 32,8±15	24,8±9,2	92,7±0
Этилацетат	30,8±2,3	53,1±1,7	17,4±1,1	92,6±0,2
Н-бутанол	174,1±3,2	65,9±1,3	7,0±1,2	92,4±0,1
Вода	103,7±18,4	71,4±1,2	7,4±1,5	81,6±0,3

Как видно из таблицы, наибольшая восстановительная активность связана с полярными соединениями, переходящими в бутанол. При этом в хлороформ, петролейный и диэтиловый эфиры переходят компоненты, проявляющие свойства окислителей. Также экстракт чаги эффективно подавляет образование оксида азота, при этом наибольшей активностью обладает водная и бутанольная фракция. Вещества чаги, переходящие в хлороформ, стимулируют образование оксида азота. При моделировании процессов перекисного окисления липидов мембран выявлено, что хлороформная и этилацетатная фракции подавляют образование малонового альдегида сильнее, чем общий экстракт. Это связано с тем, компоненты петролейного и диэтилового экстракта стимулируют ПОЛ. В АВТS тесте все фракции, кроме петролейного эфира, эффективно тушили образование радикала.

Таким образом, экстракт чаги обладает ярко выраженной антиоксидантной и антирадикальной активностью. При сепарации компонентов чаще всего наибольшей активностью обладают полярные фракции, в то время как неполярные компоненты часто проявляют прооксидантную активность. Необычным является то, что липофильные компоненты проявили окислительную функцию. Возможно, обработка сырья чаги петролейным эфиром перед экстракцией будет повышать антиоксидантные свойства готовых галеновых препаратов, так как будут удалены компоненты, стимулирующие ПОЛ, проявляющие слабую антирадикальную и NO-ингибирующую активность.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке гранта РФФИ № 20-44-660011\20.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТИВОГРИППОЗНЫХ СВОЙСТВ СОЕДИНЕНИЙ ГРУППЫ АЗОЛО-АЗИНОВ

Я.Л. Есаулкова¹, Р.А. Дрокин², В.Л. Русинов², В.В. Зарубаев¹

¹ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, ул. Мира, д.14, г. Санкт-Петербург, 197101, Россия, e-mail: IanaEsaulkova@gmail.com

²ФГАОУ ВПО УрФУ имени первого Президента России Б.Н.Ельцина, ул. Мира, 19, г. Екатеринбург, 620002

Вирус гриппа вызывает ежегодные эпидемии инфекционного респираторного заболевания, которое может приводить к тяжелым осложнениям. По данным ВОЗ ежегодно гриппом заболевают 3-4 миллиона человек, из которых 500000 погибают от осложнений после гриппа. Такая высокая инфекционность гриппа связана с тем, что геном вируса гриппа высокоизменчив, и каждый год в циркуляции оказываются новые штаммы вируса, к которым у человеческой популяции нет устойчивого иммунитета. Более того, существует угроза возникновения пандемии гриппа в случае, если новые штаммы будут обладать еще более высокой инфекционностью и патогенностью, подобно высокопатогенным штаммам птичьего вируса гриппа. Исходя из этого, необходимо расширить спектр доступных лекарств от гриппа, поэтому разработка противовирусных препаратов является важной задачей для современного научного сообщества.

Цель исследования – характеристика противовирусных свойств соединений группы азоло-азинов в отношении вируса гриппа, и поиск среди них потенциальных кандидатов для создания противовирусных препаратов.

В исследованиях *in vitro* использовали клетки культуры MDCK (Madin Darby canine kidney), панель референс-штаммов вируса гриппа (A/H1N1pdm09, A/H3N2, A/H5N2, A/H7N9, B (Yamagata-like)) и библиотеку из 135 соединений класса азоло-азинов. Наиболее активные соединения использовали для экспериментов *in vivo*.

В ходе работы определяли токсические и цитопротективные свойства соединений с помощью метилтетразолиевого теста. Противовирусную активность соединений подтверждали титрованием вируса с последующей его детекцией в реакции гемагглютинации с куриными эритроцитами. На основании полученных результатов рассчитывали 50% токсическую концентрацию соединения (CC₅₀) и 50% ингибирующую концентрацию соединения (IC₅₀). С помощью индекса селективности (SI) – отношения CC₅₀ к IC₅₀, оценивали перспективность соединения как кандидата для разработки противовирусного препарата: если SI превышал 9, то соединение считали перспективным.

В этой работе было протестировано 135 соединений, из которых было отобрано 24 соединения, проявляющих цитопротективные свойства. Из 24 перспективных соединений было отобрано 7 соединений-лидеров, обладающих противовирусной активностью против вируса гриппа. Для соединений-лидеров была установлена стадия репликативного цикла вируса, на которой соединение воздействует на вирус. Было показано, что разные соединения химической библиотеки воздействуют на разные стадии цикла вируса. Более того, соединения-лидеры были протестированы на предмет противовирусной активности в отношении нескольких подтипов вируса гриппа. Одно из соединений-лидеров, помимо активности против вируса гриппа A(H1N1) проявляло активность против еще трех подтипов вируса гриппа (A H5N2, H7N9 и H1N1pdm09).

Соединения-лидеры были протестированы *in vivo* на модели гриппозной пневмонии у животных. Было показано, что одно из изученных соединений значительно снижает смертность мышей. Гистологическое исследование легких подопытных мышей показало, что лечение этим соединением приводит к уменьшению степени повреждений легких.

Таким образом, азоло-азины являются перспективной группой соединений, которая нуждается в дальнейших исследованиях для оптимизации их фармакологических свойств как потенциальных средств противовирусной терапии.

СУБСТАНТИВНЫЕ ДИСАЗОКРАСИТЕЛИ СТИЛЬБЕНОВОГО РЯДА КАК ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ ЭЛЕМЕНТ ОПТИЧЕСКОГО ДАТЧИКА УРОВНЯ pH

С.А. Ефанов, Т.Н. Кудрявцева, Л.В. Атрепьева, И.Б. Кометиани

ФГБОУ ВО Курский государственный университет

Традиционной проблемой оптических химических сенсоров является выщелачивание индикаторного реагента, приводящее к изменению величины аналитического сигнала. В жидкостях биологического происхождения (кровь, сыворотка, клеточные суспензии) следует ожидать увеличения скорости выщелачивания, кроме того, в таких условиях некаждый тип ковалентной иммобилизации стабилен к воздействию ферментов. При иммобилизации активных красителей на целлюлозном носителе часто не удается достичь закрепления всего абсорбированного волокном красителя вследствие протекания побочных реакций. В таких условиях ковалентно не закреплённый краситель может длительно вымываться из целлюлозной матрицы.

Для применения в качестве чувствительного элемента в оптических химических сенсорах визуальной колориметрии уровня pH, используемых в медицине в форме перевязочного материала, нами синтезирована линейка субстантивных дисазокрасителей стильбенового ряда, обладающих высоким сродством к целлюлозе и закрепляющихся на волокне, как традиционно считается, при помощи сил Ван-дер-Ваальса и водородных связей.

Состав синтезированных красителей, структура и индикаторные свойства подтверждены совокупностью физико-химических методов анализа.

Определены значения интервала перехода окраски синтезированных красителей в водном растворе и в иммобилизованном состоянии на целлюлозном волокнистом материале.

Установлены константы диссоциации синтезированных красителей в водном растворе.

Показана возможность иммобилизации синтезированных красителей целлюлозным волокном с получением текстильного материала способного к контрастному изменению окраски в биологически значимом диапазоне значений pH. Способность текстильного материала к изменению окраски сохраняется после всех видов стерилизационной обработки.

БАКТЕРИОСТАТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЦЕЛЛЮЛОЗНЫХ ВОЛОКОН С ИММОБИЛИЗОВАННЫМИ ИНДИКАТОРНЫМИ ДИСАЗОКРАСИТЕЛЯМИ СТИЛЬБЕНОВОГО РЯДА

С.А. Ефанов¹, Т.Н. Кудрявцева¹, Л.В. Атрепьева¹, Л.Г. Климова²

¹ФГБОУ ВО «Курский государственный университет»

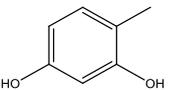
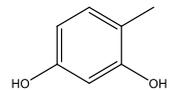
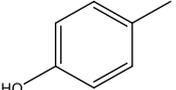
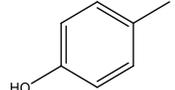
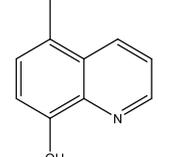
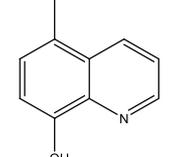
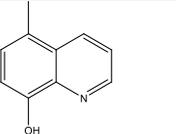
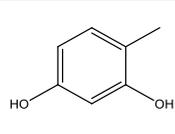
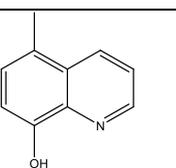
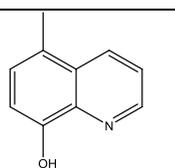
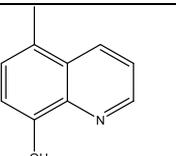
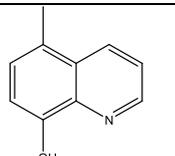
²ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»

Синтезирована линейка кислотно-основных индикаторов, группы дисазокрасителей стильбенового ряда, способных к иммобилизации на целлюлозном волокне с сохранением индикационного эффекта.

Исследованы бактериостатические свойства текстильных материалов из целлюлозного волокна с иммобилизованными индикаторными красителями.

Показано наличие бактериостатического и антибактериального эффекта, величина которого зависит от вида красителя, особенностей структуры и прочности иммобилизации. Для красителей способных к комплексообразованию антибактериальные свойства текстильного материала усиливаются при иммобилизации по предварительной протравке солями меди и серебра.

Антибактериальная активность ткани с иммобилизованными индикаторными дисазокрасителями - производными 4,4'-диаминостильбен-2,2'-дисульфокислоты.

R ¹	R ²	<i>E. coli</i> (ATCC 25922)	<i>Ps. Aeruginosa</i> (ATCC 27853)	<i>Pr. vulgaris</i> (ATCC 4636)	<i>S. aureus</i> (ATCC 25923)	<i>B. subtilis</i> (ATCC 6633)	<i>Candida albicans</i> (NCTC 2625)
		Роста нет по тканию					
		Роста нет по тканию					
		8,5±0,5	10,0±0,5	9,5±0,5	10,0±0,5	Роста нет по тканию	
		8,5±0,5	7,5±0,5	7,5±0,5	7,5±0,5	8,5±0,5	8,5±0,5
Обработка солью серебра							
		21,0±0,5	20,0±0,5	19,5±0,5	19,0±0,5	15,5±0,5	32,5±0,5
Обработка солью меди							
		10,5±0,5	10,5±0,5	10,5±0,5	9,5±0,5	9,5±0,5	9,5±0,5

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ N-ОКСИДОВ 2-НЕЗАМЕЩЕННЫХ ИМИДАЗОЛОВ С КАРБОНИЛЬНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ И СН-КИСЛОТАМИ РЯДА АЦЕТОНИТРИЛА

А.С. Ефимова, А.В. Кутасевич, В.С. Митянов

Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия

Производные имидазола являются универсальными и доступными субстратами для сборки различных гетероциклических структур [1,2], соединений обладающих биологической активностью [3], находят применение в катализе [4] и координационной химии [5]. В связи с этим исследование их синтетического потенциала становится все более актуальным.

Нами было установлено что в результате взаимодействия 2-незамещённых N-оксидов имидазолов с карбонильными соединениями и СН-кислотами ряда ацетонитрила образуются 2-(1,3-дигидро-2Н-имидазол-2-илиден)-ацетонитрилы **1**, не содержащие альдегидного фрагмента.

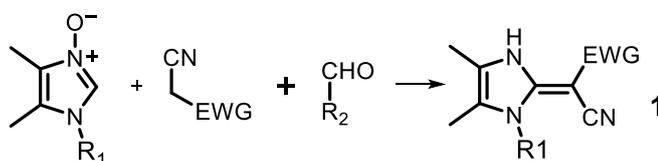


Схема 1 Схема образования 2-(1,3-дигидро-2Н-имидазол-2-илиден)-ацетонитрилов

Мы предполагаем, что реакция начинается с образования продукта конденсации альдегида с СН-кислотой **A**, который вступает в [3+2] диполярное циклоприсоединение с N-оксидом имидазола. Образующийся в результате нестабильный циклоаддукт **B** подвергается реароматизации с образованием промежуточного соединения **C**, которое затем подвергается ретроеновому распаду с элиминированием молекулы альдегида.

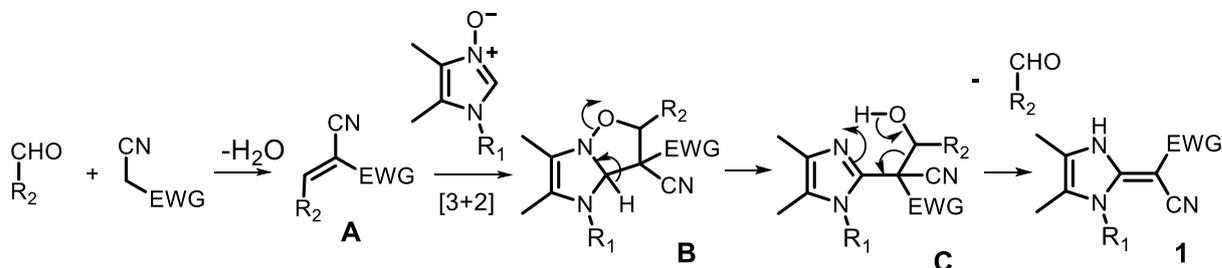


Схема 2 Предполагаемый механизм реакции

С помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии был проанализирован ход реакции на примере N-оксида 1-бензил-4,5-диметилимидазола с этилцианацетатом и 4-метоксибензальдегидом, в различных растворителях и при добавлении разных количеств альдегида. Удалось подобрать оптимальные условия для синтеза соединений **1**, а также установить, что в реакционной массе остаётся значительное количество альдегида, что свидетельствует о его каталитической функции.

Литература

1. Mlostoń G. et al. Recent Progress in the Chemistry of 2-Unsubstituted 1H-Imidazole 3-Oxides // *Curr. Org. Chem.* 2016. Vol. 20. P. 1359–1369.
2. Mlostoń G. et al. Exploration of 4,5-dimethyl-1H-imidazole N-oxide derivatives in the synthesis of new achiral and chiral ionic liquids // *Tetrahedron Asymmetry.* 2009. Vol. 20, № 9. P. 1073–1080.
3. Aguirre G. et al. Novel antiprotozoal products: Imidazole and benzimidazole N-oxide derivatives and related compounds // *Arch. Pharm. (Weinheim).* 2004. Vol. 337, № 5. P. 259–270.
4. Bonezzi K. et al. Vascular disrupting activity of tubulin-binding 1,5-diaryl-1H-imidazoles // *J. Med. Chem.* 2009. Vol. 52, № 23. P. 7906–7910.
5. Jensen T.R. et al. Zinc N-heterocyclic carbene complexes and their polymerization of d,l-lactide // *J. Organomet. Chem.* 2005. Vol. 690, № 24–25. P. 5881–5891.

ХИРАЛЬНЫЕ СЕЛЕКТОРЫ НА ОСНОВЕ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫХ СТРУКТУР

Д.Р. Загитова, Ю.А. Яркаяева, Р.А. Зильберг, В.Н. Майстренко

Башкирский государственный университет, г. Уфа

Создание нового поколения энантиоселективных вольтамперометрических сенсоров, ориентированных на распознавание и определение оптически активных соединений в лекарственных препаратах, является актуальной задачей для развития аналитической и медицинской химии. Селективность, чувствительность и эффективность хирального сенсора значительно зависят от селектора, который обеспечивает его селективное связывание с распознаваемым стереоизомером и последующее участие в электрохимической реакции. Не случайно, что многие селекторы (в основном на основе циклодекстринов и их производных) одинаково используются в хроматографии и капиллярном электрофорезе, в создании потенциометрических сенсоров. Особый интерес представляют сенсоры, сигнал-отклик которых обусловлен различиями в способности хиральных молекул проникать на поверхность электрода через полости супрамолекулярных структур. Хиральность в такие структуры может быть введена двумя основными способами: использование оптически чистых энантиомерных блоков для конструирования супрамолекулярных структур с заданной хиральностью и образование супрамолекулярных структур из ахиральных молекул при внешнем воздействии или в присутствии частиц, индуцирующих хиральность [1].

В работе [2] разработан хиральный сенсор для селективного распознавания и определения энантиомеров тирозина на основе угольно-пастового электрода из графитированной сажи Carbolblack C (ГПЭ), модифицированной циануровой кислотой. Сенсор предпочтительно распознавал D-Тирозин из-за стерических различий между энантиомерами и нанополостями супрамолекул циануровой кислоты, коэффициент энантиоселективности I_D/I_L составил 1.8. В данном случае супрамолекулы образуются посредством внешнего воздействия (перемешивания) на циануровую кислоту. Также для селективного распознавания и определения энантиомеров Варфарина был разработан сенсор на основе ГПЭ, модифицированного 3,4,9,10-перилентетракарбоновой кислотой (ПТКК) [3]. Самопроизвольное появление двумерной пространственной группы при самосборке путем внешней индукции нанокластеров ПТКК обеспечивает их хиральность. Большее значение I_p для R-Варфарина указывает на то, что свободные энергии «трехточечного» взаимодействия энантиомеров с селектором отличаются друг от друга, и R-Варфарин проникает быстрее через слой нанокластеров ПТКК к поверхности электрода. Указанные сенсоры были успешно апробированы на определении соотношения энантиомеров в их смеси, плазме крови и моче человека.

Таким образом, разработка энантиоселективных электрохимических сенсоров на основе супрамолекулярных структур представляет большой интерес. Это значительно ускорит решение проблем, стоящих перед фармацевтической промышленностью, позволит усовершенствовать лекарственную терапию благодаря более специфическому действию лекарственных препаратов на организм человека и уменьшению побочных эффектов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-33-90182.

Литература

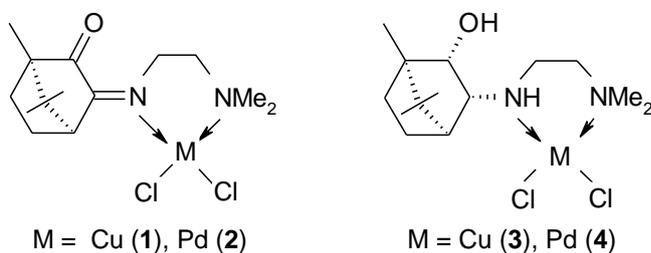
1. Майстренко В.Н., Евтюгин Г.А., Зильберг Р.А. Энантиоселективные вольтамперометрические сенсоры. Уфа: Изд-во БашГУ, 2018. 188 с.
2. R.A. Zil'berg, V.N. Maistrenko, L.R. Kabirova, V.Y. Gus'kov, E.M. Khamitov, D.I. Dubrovskii, A Chiral Voltammetric Sensor Based on a Paste Electrode Modified by Cyanuric Acid for the Recognition and Determination of Tyrosine Enantiomers, J. Anal. Chem. 75 (2020) 101–110.
3. Rufina A. Zilberg, Valery N. Maistrenko, Liana R. Zagitova, Vladimir Y. Guskov, Dmitry I. Dubrovsky. Chiral voltammetric sensor for warfarin enantiomers based on carbon black paste electrode modified by 3,4,9,10-perylenetetracarboxylic acid // Journal of Electroanalytical Chemistry 861 (2020) 113986.

ХЕЛАТНЫЕ КОМПЛЕКСЫ МЕДИ(II) И ПАЛЛАДИЯ(II) С БОРНАНОВЫМИ ПРОИЗВОДНЫМИ N,N-ДИМЕТИЛЭТИЛЕНДИАМИНА: СИНТЕЗ, АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ И ПРОТИВОГРИБКОВАЯ АКТИВНОСТЬ

Я.А. Гурьева, О.А. Залевская

Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, Россия

Обзоры, посвященные последним достижениям и перспективам использования металлокомплексов в качестве лекарственных препаратов, активно публикуются и свидетельствуют о повышенном интересе исследователей к этой группе объемных трехмерных скаффолдов [1,2]. В представленной работе обсуждаются синтез новых хиральных комплексов меди (**1,3**) и палладия (**2,4**) с борнанными производными N,N-диметилэтилендиамина и результаты исследования их антимикробной и противогрибковой активности.



В качестве стартового терпеноида для синтеза соответствующих хелатирующих лигандов использовали (-)-(1*R*,4*S*)-камфорохинон. Конденсацией с N,N-диметилэтилендиамином получен имин, восстановление которого приводит к образованию диаминового лиганда. Металлокомплексы **1-4** образуются при взаимодействии исходных лигандов с Cu(Cl)₂ или Li₂PdCl₄ в метаноле с выходами 65-90 %.

Биологическую активность металлокомплексов определяли методом диффузии в агар (agar diffusion assay) по ингибированию роста клеток шести видов бактерий (*S. aureus*, *P. Aeruginosa*, *M. Vaccae*, *E. Faecalis*, *B. Subtilis*, *E. Coli*) и трех видов грибов (*Candida albicans*, *Sporobolomyces salmonicolor*, *Penicillium notatum*). Установлено, что комплексы меди(II) проявляют значительно более высокую противогрибковую активность. Например, в отношении *Candida albicans* и *Penicillium notatum* комплексы палладия **2** и **4** абсолютно неактивны, а в присутствии медного производного **1** зона ингибирования роста грибов составляет 27-29 мм, что превосходит противогрибковую активность стандарта - Амфотерицина (18-20 мм).

Исследование антибактериальной и противогрибковой активности металлокомплексов выполнено в Институте биохимии им. А.Н.Баха РАН. Выражаем благодарность д.фарм.н. Макарову В.А.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-03-00027.

Литература

1. Frei, A., Zuegg, J., Elliott, A.G., Baker, M.V. et al. *Chem. Sci.*, **2020**, *11*, 2627-2639. <https://doi.org/10.1039/C9SC06460E>
2. Morrison, C. N., Prosser, K. E., Stokes, R. W. et al. *Chem. Sci.*, **2020**, *11*, 1216-1225. <https://doi:10.1039/c9sc05586j>

БИОРЕЗОРБИРУЕМЫЕ ЧАСТИЦЫ НА ОСНОВЕ ПОЛИОРГАНОФОСФАЗЕНОВ

Н.Н. Зашихина¹, О.А. Переведенцева², А.Ю. Пожидаев³, М.Ю. Васильева¹,
И.И. Тарасенко¹, Е.Г. Коржикова-Влах^{1,3}

¹ *Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук, Большой пр., 31, В.О., г. Санкт-Петербург, 199004, Россия*

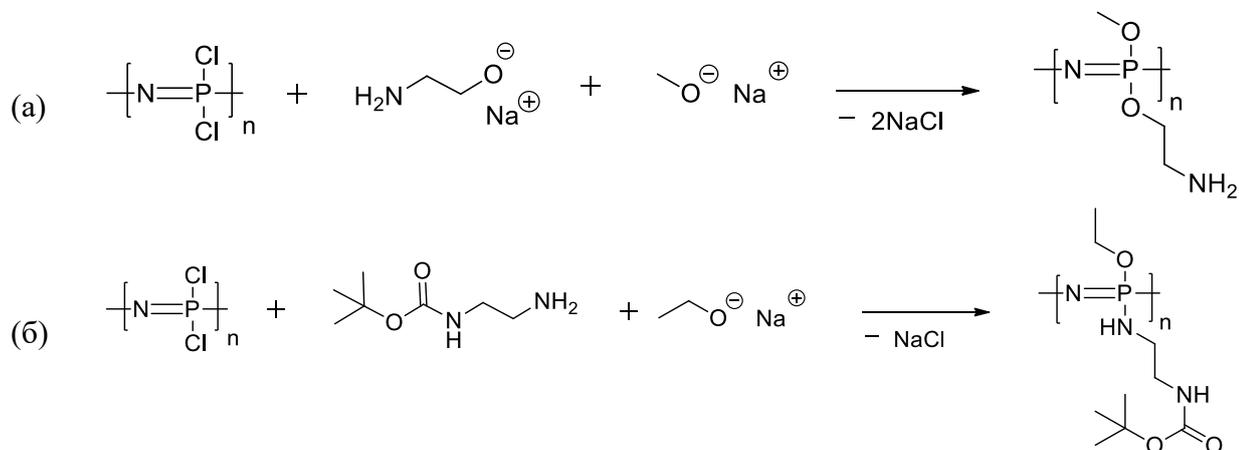
² *Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Московский пр., 26, 190013, Санкт-Петербург, Россия*

³ *Институт химии, Санкт-Петербургский государственный университет Университетский пр., 26, Петергоф, г. Санкт-Петербург, 198504, Россия*

nzashihina@bk.ru

Полиорганофосфазены представляют собой уникальные гибридные полимеры и привлекают значительный интерес исследователей в области биомедицины. Полиорганофосфазены подвержены гидролитической деградации, при этом образуются нетоксичные продукты – аммиак и фосфаты. Особенно важно, что физико-химические и биологические параметры материалов на основе этих полимеров, в том числе скорость деградации, можно оптимизировать, варьируя природу и соотношение заместителей.

В данной работе были получены полиорганофосфазены различного состава. Синтез полиорганофосфазенов проводили в два этапа. На первом синтезировали линейный полидихлорфосфазен методом термической полимеризации гексахлорциклотрифосфазена с раскрытием цикла. Второй этап включал в себя нуклеофильное замещение атомов хлора алкоголями (а) и аминами (б).



Структура синтезированных соединений была охарактеризована с помощью ¹H и ³¹P ЯМР спектроскопии. Наличие аминогруппы (свободной или защищенной) в полимере необходимо для синтеза в дальнейшем гибридных сополимеров полифосфазен-графт-полипептид.

Биодеградируемые частицы на основе синтезированных сополимеров были получены методом инверсии фаз и охарактеризованы методом динамического рассеяния света. Было проведено инкапсулирование модельного соединения, флуоресцентного амфифильного красителя родамина 6G в частицы с высокой эффективностью включения (> 90%), а также изучено высвобождение красителя из частиц.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда в рамках проекта № 20-73-00222.

КОНЬЮГАТЫ ДЕКСАМЕТАЗОНА С СИНТЕТИЧЕСКИМИ ПОЛИПЕПТИДАМИ ДЛЯ ТЕРАПИИ ГЛАЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Н.Н. Зашихина^{1,2}, Т.Б. Тенникова¹, Е.Г. Коржикова-Влах^{1,2}, А. Уртти¹

¹ Институт химии, Санкт-Петербургский государственный университет
Университетский пр., 26, Петергоф, г. Санкт-Петербург, 198504, Россия

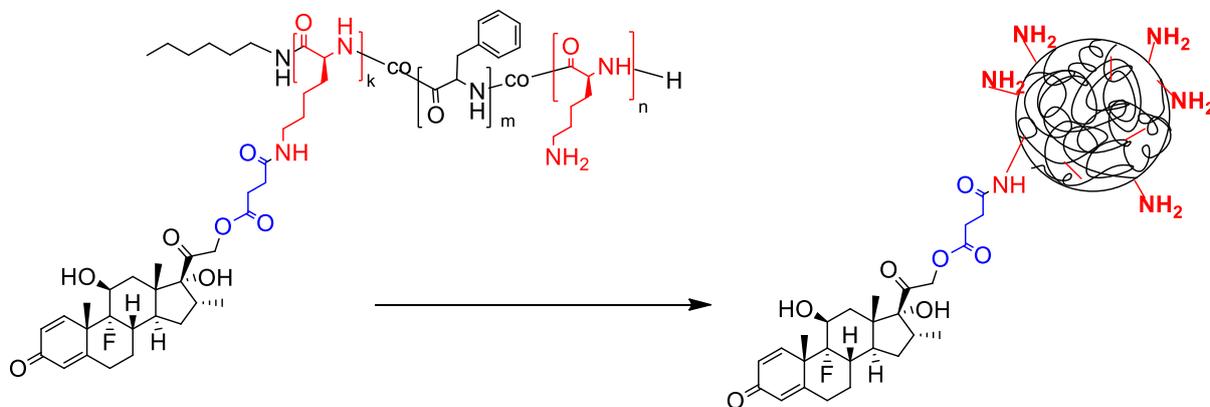
² Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук, Большой пр., 31, В.О.,
г. Санкт-Петербург, 199004, Россия

nzashihina@bk.ru

Дексаметазон является одним из наиболее применяемых кортикостероидов и эффективен для лечения воспалений как переднего, так и заднего сегментов глаза. Однако период его полураспада в стекловидном теле очень короткий, а это означает необходимость частого введения препарата, что затрудняет достижение оптимальной терапевтической концентрации. Создание систем доставки дексаметазона, обеспечивающих достижение пролонгированного высвобождения и направленного действия лекарственного вещества, является необходимым для повышения эффективности лекарственной терапии.

Ранее нами были получены инкапсулированные формы дексаметазона на основе биodeградируемых и биосовместимых полипептидных частиц. Такие частицы были получены самосборкой амфифильных сополимеров поли(*L*-лизин-*co*-*L/DL*-фенилаланин) (P(*L*-Lys-*co*-*L/DL*-Phe)) в водных средах. Несмотря на высокие степени загрузки, для полученных систем наблюдалось взрывное высвобождение на начальных этапах, что может негативно сказываться на эффективности и биологическом эффекте конечного препарата.

В данной работе были получены конъюгаты дексаметазон-полипептид на основе ранее полученных сополимеров.



Конъюгирование дексаметазона с полипептидом P(*L*-Lys-*co*-*DL*-Phe) проводили в два этапа. На первом этапе получали дексаметазон-21-гемисукцинат, проводя реакцию дексаметазона с янтарным ангидридом в присутствии 4-диметиламинопиридина. Затем проводили активацию карбоксильной группы гемисукцината с последующей реакцией с первичной аминогруппой лизина. Расчет степени модификации полимера проводили по данным хроматографического анализа образца после его щелочного гидролиза или по данным ¹H ЯМР спектроскопии. Степень прохождения реакции модификации составила 16-29%, содержание дексаметазона – 32-86 мкг/мг частиц. Наблюдалось постепенное высвобождение дексаметазона без «взрывного» начального высвобождения, характерного для инкапсулированных форм. Было показано, что покрытие частиц гепарином снижает скорость высвобождения дексаметазона.

Работа выполнена при финансовой поддержке Правительства РФ в рамках Мегагранта №14.W03.31.0025.

СИНТЕЗ И ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ N⁶-БЕНЗИЛАДЕНОЗИНА

А.А. Зенченко, В.Е. Ословский, М.С. Дреничев, С.Н. Михайлов

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук (ИМБ РАН)

Создание лекарственных препаратов на основе природных соединений является традиционным и высокопродуктивным подходом, при этом используются как природные соединения, так и их синтетические аналоги [1]. Производные нуклеозидов представляют собой самый обширный класс низкомолекулярных противовирусных препаратов, на их основе создано около половины противовирусных лекарств, применяемых в современной медицинской практике, например - азидотимидин и фосфазад (препараты широкого спектра действия, активные против ВИЧ, гепатита В), ставудин (профилактика ВИЧ), ацикловир (активен против вируса герпеса, опоясывающего лишая, ветряной оспы), рибавирин (препарат широкого спектра действия, активен против HRSV, гепатита С), ремдесивир (новый нуклеотидный препарат, подавляющий репликацию SARS-CoV-2).

Ранее было показано, что природное соединение N⁶-бензиладенозин эффективно подавляет репродукцию энтеровируса человека 71 типа (EV71), но проявляет высокую цитотоксичность [2,3]. С целью снижения цитотоксичности и увеличения противовирусной активности нами была проведена направленная модификация структуры N⁶-бензиладенозина, в ходе которой варьировалась длина и структура линкера между положением 6 аденина и фенильным остатком или изменялась структура фенильного остатка.

С использованием методов региоселективного алкилирования N⁶-ацетил-2',3',5'-три-О-ацетиладенозина алкилгалогенидами, и спиртами в условиях реакции Мицунобу, и классической реакции аминирования 6-хлорпурина рибозида была получена библиотека новых производных N⁶-бензиладенозина, содержащих в ароматическом фрагменте от одного до трех различных функциональных заместителей (F, Cl, Br, I, CF₃, OH, Me, Ome). Были получены производные с различной длиной линкера между положением 6 аденина и фенильным остатком. Кроме того, было показано, что противовирусная активность производных N⁶-бензиладенозина зависит от длины и структуры линкера между фенильным остатком и аминогруппой аденина, при этом оптимальная длина линкера составляет 2 – 3 атома.

Совместно с Институтом Рега (Бельгия) была изучена противовирусная активность полученных соединений. В ряду аналогов N⁶-бензиладенозина были обнаружены новые соединения, эффективно подавляющие репликацию EV71 в микромолярных и субмикромолярных концентрациях (0.07-1.0 мкМ), а также найдены соединения, активные в отношении других РНК-вирусов (Коксаки CVB1 и CVA16, эховирус ECHO30, вирус полиомелита PV1). Было показано, что введение трифторметильной группы, а также атомов брома и йода в фенильный остаток существенно снижает цитотоксичность нуклеозидных производных.

Таким образом, в ходе работы были найдены новые эффективные и низкотоксичные ингибиторы репликации энтеровируса человека EV71 в ряду аналогов природного соединения N⁶-бензиладенозина. Структура полученных соединений может быть в дальнейшем оптимизирована для создания на их основе новых прототипов лекарственных средств, направленных на лечение инфекций, вызываемых EV71 и другими РНК-вирусами.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 20-34-70116).

Литература

1. De Clercq E., Li G. *Clin. Microbiol. Rev.*, **2016**, 3, 695-747.
2. Arita M. et al. *J. Gen. Virol.*, **2008**, 89, 2518-2530.
3. Drenichev M. et al. *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, 90, 406-413.

КОМПОЗИТНЫЕ СЕНСОРЫ НА ОСНОВЕ СТЕКЛОУГЛЕРОДНЫХ ЭЛЕКТРОДОВ, МОДИФИЦИРОВАННЫХ АМИНОКИСЛОТНЫМИ КОМПЛЕКСАМИ ПЕРЕХОДНЫХ МЕТАЛЛОВ ДЛЯ СЕЛЕКТИВНОГО РАСПОЗНАВАНИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭНАНТИОМЕРОВ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Зильберг Р.А., Загитова Л.Р., Яркаяева Ю.А., Майстренко В.Н.

Башкирский государственный университет, г. Уфа
e-mail: ZilbergRA@yandex.ru

Энантиселективность сигнала-отклика в энантиселективных вольтамперометрических сенсора достигается за счет иммобилизации хирального селектора, сопряженного с электродом, на котором происходит регистрация его взаимодействия с определяемым веществом. Существует множество доступных соединений природного или синтетического происхождения, которые можно использовать в качестве хиральных селекторов: циклодекстрины, производные полисахариды, белки и антитела, аптамеры, краун-эфир, каликсарены, спиральные и проводящие полимеры, полимеры с молекулярными отпечатками, супрамолекулярные и самоорганизующиеся структуры. Универсальных селекторов, как и способов их синтеза и применения, не существует из-за сложности молекулярного распознавания отдельных энантиомеров. Каждый селектор имеет свою область распознавания, часто ограниченную одним конкретным соединением, которая определяется экспериментально. Гетерогенные условия электродной реакции вносят свои особенности в характеристики связывания энантиомеров с селектором. В связи с этим параметры селективности сенсоров могут не совпадать с характеристиками разделения энантиомеров в гомогенных условиях [1]. Поэтому выбор хирального элемента является важнейшим элементом при разработке энантиселективных вольтамперометрических сенсоров.

В представленном докладе рассмотрены композитные сенсоры на основе стеклоуглеродных электродов (СУЭ), модифицированных полиэлектролитным комплексом хитозана (ПЭК) и аминокислотными комплексами переходных металлов (бис-L-фенилаланилат цинка, бис-L-фенилаланилат меди, глицинат-L-фенилаланилат меди (II), трис-L-фенилаланилат кобальта (III)) для распознавания и определения энантиомеров биологически активных веществ. Установлено, что наибольшей селективностью к энантиомерам тирозина обладает сенсор СУЭ/ПЭК-[Cu(L-Phe)(Gly)] ($i_i/i_j=1.28$), а к энантиомерам триптофана сенсор СУЭ/ПЭК-[Cu(L-Phe)₂] ($i_i/i_j=1.33$). С использованием методов вольтамперометрии, импедансной спектроскопии и атомно-силовой микроскопии оптимизированы условия модифицирования электродов. Установлены аналитические характеристики сенсоров, условия регистрации вольтамперограмм энантиомеров в модельных растворах, смесях и в биологических жидкостях. Оценены возможности хемометрических методов обработки многомерных данных для распознавания оптически активных лекарственных соединений (тирозин, триптофан). Такие сенсорные платформы представляют интерес не только для распознавания энантиомеров, определения энантиочистоты лекарственных препаратов, но и для установления подлинности и происхождения, то есть установления производителя лекарственных средств.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, грант № 16-13-10257.

Литература

[1] Майстренко В.Н., Евтюгин Г.А., Зильберг Р.А. Энантиселективные вольтамперометрические сенсоры. Уфа: Изд-во БашГУ, 2018. 188 с. ISBN 978-5-7477-4754-8.

ВЛИЯНИЕ Р-СУЛЬФОНАТО-КАЛИКС[4]АРЕНА И Р-СУЛЬФОНАТО-КАЛИКС[6]АРЕНА НА ПРОЦЕСС СВЕРТЫВАНИЯ ФИБРИНОГЕНА

Е.М. Иванова¹, Р.Б. Айсина¹, К.Б. Гершкович², И.М. Вацуро¹

¹Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Химический факультет, 119991 Москва, Ленинские горы, 1/3

²Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук, 119334, Российская Федерация, г. Москва, ул. Косыгина, д. 4

Каликс[*n*]арены (C_n) - циклические олигомеры, состоящие из фенольных фрагментов, связанных метиленовыми мостиками. C_n используются в качестве искусственных рецепторов для распознавания и связывания биологически активных соединений. Благодаря способности образовывать надмолекулярные комплексы с биологически важными молекулами, каликсарены могут влиять на различные биохимические процессы. В последнее время наблюдается рост интереса к применению р-сульфонато-каликс[*n*]аренов (C_nS) в качестве биологически активных молекул. Гидрофобное ядро и анионный ободок C_nS могут способствовать распознаванию белков, в частности, путем захвата боковых цепей аргинина или лизина. Da Silva et al. (2005) показали значительное антикоагулянтное поведение замещенных производных C₈S.

Цель. Исследование *in vitro* влияния C₄S, имеющего жесткую конформацию конуса, и C₆S, обладающего гибкой двойной конформацией частичного конуса, на процесс свертывания фибриногена.

Методы. Изучено концентрационное влияние C₄S и C₆S на флуоресценцию фибриногена человека (Фг), амидазную активность тромбина, общий гемостатический потенциал плазмы человека (ОГП) и кинетику свертывания Фг тромбином.

Результаты. Значительное падение пика флуоресценции 1 мкМ Фг при 340 нм наблюдалось с ростом концентрации C₄S и C₆S до 200 мкМ. Следовательно, оба каликсарена образуют комплексы с Фг. Однако связывание C₄S вызывало более сильное изменение конформации и тушение флуоресценции Фг, чем C₆S ($K_{sv} = 1.3 \cdot 10^4$ и $1.1 \cdot 10^4$ M⁻¹, соответственно). C₄S снижал амидазную активность тромбина лишь на 13% при 50 мкМ и на 30% при 200 мкМ, в то время как C₆S сильно подавлял амидазную активность тромбина: на 65% при 50 мкМ и на 75% при 200 мкМ. Незначительное снижение высоты пика коагуляции на кривых ОГП наблюдалось в присутствии 25 -200 мкМ C₄S и 25-50 мкМ C₆S. Однако C₆S в концентрациях выше > 100 мкМ катастрофически увеличивал время достижения пика, снижал скорость коагуляции и общее количество образовавшегося фибрина на кривых ОГП. С ростом концентрации C₄S от 25 до 400 мкМ наблюдалось уменьшение лаг-фазы и увеличение скорости свертывания 4 мкМ Фг тромбином. C₆S до 100 мкМ увеличивал скорость свертывания Фг, вероятно из-за изменения конформации Фг, а при концентрациях выше 100 мкМ вызывал резкое увеличение лаг-фазы и полное подавление свертывания Фг. Контрольный эксперимент показал, что в отсутствие тромбина оба каликсарена не влияют на полимеризацию Фг.

Заключение. Эффекты влияния C₄S и C₆S на ОГП согласуются со степенью их ингибирующего действия на активность тромбина. Стимулирующий эффект C₄S на свертывание Фг тромбином, вероятно, связан со значительным изменением конформации молекулы Фг после связывания возрастающих количеств C₄S с жесткой конформацией. C₆S в концентрациях выше > 100 мкМ демонстрирует сильное антикоагулянтное действие, которое связано с сильным ингибированием им активности тромбина. Различия в эффектах C₄S и C₆S на процесс свертывания обусловлены размером, гибкостью и числом отрицательных зарядов каликсаренов, которые влияют на распознавание, сродство, структуру и функции фибриногена и тромбина.

АСМ-ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ПЕРОКСИДАЗЫ ХРЕНА, СОРБИРОВАННОЙ НА СЛЮДУ ИЗ РАСТВОРОВ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ТЕМПЕРАТУРЕ

И.А. Иванова, М.О. Ершова, Т.О. Плевакова, Ю.Д. Иванов

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В. Н. Ореховича», Москва
i.a.ivanova@bk.ru

Визуализация единичных молекул ферментов, подвергшихся внешнему физическому воздействию, позволит получить информацию, необходимую для понимания изменений в их структуре. Появление агрегатов может привести к изменению функциональных свойств ферментной системы, и, следовательно, патологии. В данной работе была проанализирована зависимость изменений агрегатного состояния молекул пероксидазы хрена (ПХ) от температуры. В качестве метода исследований использовалась атомно-силовая микроскопия (АСМ), которая позволяет визуализировать отдельные макромолекулы, сорбированные на атомарно-ровную поверхность (АСМ-чип). Принцип действия АСМ основан на регистрации взаимодействия зонда и объектов.

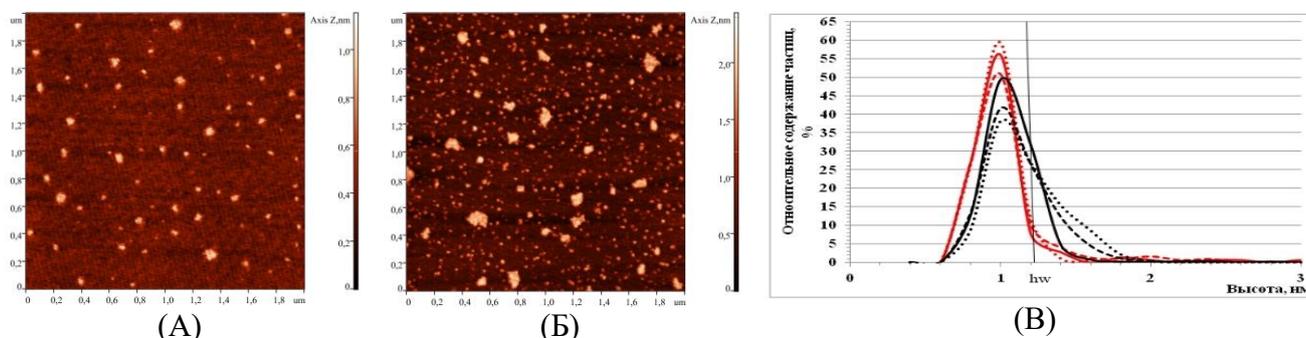


Рис. 1. Пример АСМ-изображений молекул белка ПХ, сорбированных на поверхности слюды при температуре (а) 15 °С, (б) 25 °С и график распределения высот данных молекул, где красными линиями обозначена температура инкубации 15 °С, черными линиями - 25 °С (в) Приведены результаты трех технических повторов для каждой температуры.

В результате проведения серий экспериментов были получены АСМ-изображения поверхности свежеколотой слюды с биомолекулами, сорбированными из буферного раствора ПХ, концентрацией 10^{-7} М (рис 1 а, б). Показано, что из раствора с температурой инкубации 15°С (I) сорбируются молекулы высотой порядка 1нм ($h_{\max} = 1,0 \pm 0,1$; $\Delta h_{1/2} = 0,4 \pm 0,1$), а при инкубации слюды в растворе с температурой 25°С (II) также сорбируются молекулы высотой порядка 1нм ($h_{\max} = 1,0 \pm 0,1$), но ширина распределения $\Delta h_{1/2}$ больше и составляет $0,8 \pm 0,1$ нм (рис.1 в). В соответствии с литературными источниками, высота АСМ-визуализированных белков, имеющих схожую молекулярную массу (M_w ПХ ≈ 40 кДа) составляет $\approx 1,2$ нм. Следовательно, можно утверждать, что в случае I визуализируются биомолекулы преимущественно в мономерной форме. В случае II наблюдается увеличение вклада агрегированных структур, так как увеличивается ширина распределения и увеличивается количество объектов с высотами, превышающими $h_w = 1,2$ нм (рис 1 в). Проведенные эксперименты показывают, что температура раствора инкубации влияет на агрегатное состояние визуализированных объектов.

Представленные АСМ измерения были выполнены на приборах Aura, Titanium (NT-MDT, Зеленоград, Россия).

Литература

[1] Ignatenko, O. V., Sjölander, A., Hushpalian, D. M., Kazakov, S. V., Ouporov, I. V., Chubar, T. A., ... & Klyachko, N. L. (2013). Electrochemistry of chemically trapped dimeric and monomeric recombinant horseradish peroxidase. *Advances in Biosensors and Bioelectronics*.

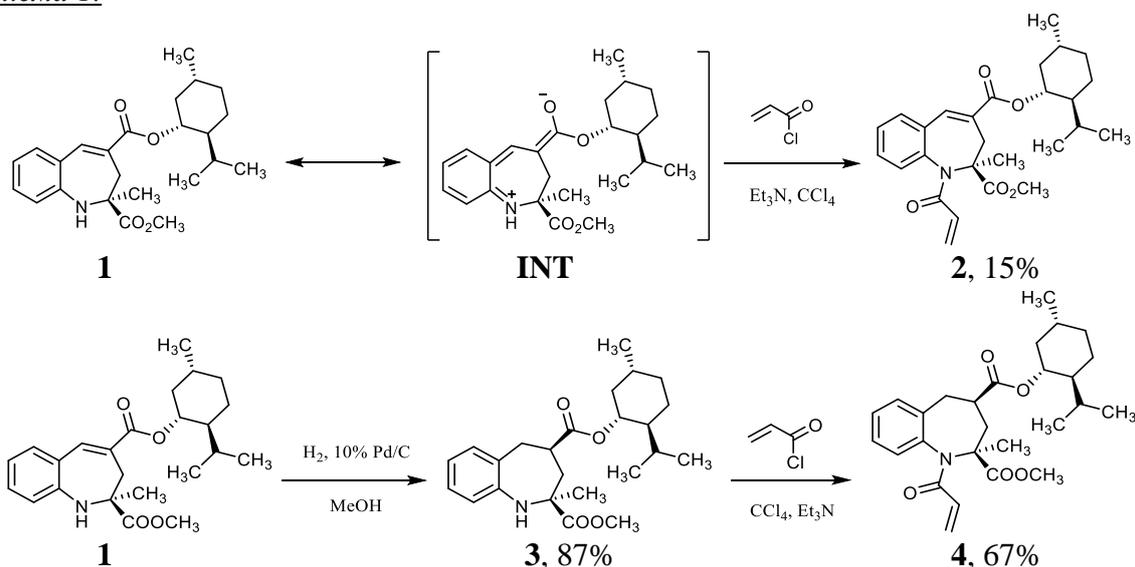
ОБ АЦИЛИРОВАНИИ НОВЫХ 2,4-ЗАМЕЩЁННЫХ БЕНЗО[*b*]АЗЕПИНОВ

П.М. Иванцова, К.В. Кудрявцев

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, химический факультет;
Ленинские горы 1/3, г. Москва, 119991, Российская Федерация
e-mail: polina_ivanz@mail.ru

Ранее нами были оптимизированы условия новой перегруппировки орто-галогензамещенных 5-арилпирролидин-2-карбоновых кислот в бензо[*b*]азепин-2,4-дикарбоксилаты **1** [1]. Бензо[*b*]азепин **1** был введен в реакцию ацилирования акрилоилхлоридом в Et₃N/CCl₄ при комнатной температуре, однако, конверсия **1** была не полной, и акриламид **2** образуется с низким выходом. В таких растворителях, как CH₂Cl₂, CHCl₃ и ТГФ, образования акриламида **2** не наблюдалось, а повышение температуры до 70 °С в CCl₄ не привело к увеличению выхода реакции. Применение уксусного ангидрида, пропионилхлорида и бензоилхлорида в этих условиях также не приводило к образованию продукта ацилирования бензо[*b*]азепин-2,4-дикарбоксилата **1**. По-видимому, нуклеофильность атома азота бензазепинового цикла **1** значительно снижена вследствие существования резонансной формы INT [2] (Схема 1).

Схема 1.



Ввиду принципиальной сложности получения акриламида **2** с препаративным выходом, было решено нарушить сопряжение в INT восстановлением эндоциклической двойной связи в азепиновом цикле и провести дальнейшее ацилирование насыщенного продукта. Исходный 1*H*-бензо[*b*]азепин-2,4-дикарбоксилат **1** был введен в реакцию гидрирования в присутствии катализатора 10% Pd/C в MeOH с получением соединения **3**, которое при взаимодействии с акрилоилхлоридом успешно трансформировано в целевой акриламид **4** (Схема 1).

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 16-33-00574 мол_а).

Литература

- [1] П.М. Иванцова, А.А. Кирсанова, М.Н. Соколов, К.В. Кудрявцев // Сборник тезисов докладов Пятой Междисциплинарной конференции Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии. – Перо, Москва, 2019. – С. 158.
[2] R.M. Acheson, J.N. Bridson, T.S. Cameron // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.–1972. – Vol. 1972. – P. 968-975.

ОЦЕНКА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ПРОГНОЗА АНТИ-SARS-COV-2 АКТИВНОСТИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ВЕБ-СЕРВИСА D3TARGETS-2019-NCOV

Н.С. Ионов, П.В. Погодин, В.В. Поройков

*Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича,
Погодинская ул., дом 10, строение 8, Москва, 119121, Россия*

COVID-19 – острая респираторная инфекция, вызываемая одним из представителей семейства коронавирусов – SARS-CoV-2. По данным Всемирной организации здравоохранения, на 19 июля 2020 года количество выявленных случаев заражения COVID-19 составляет свыше 14 млн. из которых около 600 тыс. привели к летальному исходу [1]. Актуальность поиска и разработки новых фармакологических веществ, обладающих анти-SARS-CoV-2 активностью обусловлена тем, что в настоящее время препараты, используемые в экспериментальной терапии, проявляют значительное число побочных эффектов, что ограничивает их применение для пациентов, входящих в группы риска.

Первым в мире веб-ресурсом, который позволяет проводить прогноз взаимодействия низкомолекулярных лигандов с белками-мишенями SARS-CoV-2 и человека, и, таким образом, выявлять наиболее перспективные соединения для дальнейшего тестирования *in vitro* и *in vivo*, стала платформа D3Targets-2019-nCoV [3]. В её основе лежит поиск по молекулярному подобию среди 470 соединений из базы данных (БД) CoViLigands, которая была составлена разработчиками с учётом информации о веществах, активных по отношению к представителям семейства коронавирусов SARS, MERS и SARS-CoV-2, и молекулярный докинг к набору из 47 белков-мишеней.

Целью настоящей работы является оценка возможности применения веб-ресурса D3Targets-2019-nCoV для отбора потенциальных фармакологических веществ для SARS-CoV-2/COVID-19. Мы оценили чувствительность прогноза белков-мишеней для 12 соединений тестовой выборки, взаимодействие которых с белками-мишенями SARS-CoV-2 было подтверждено в условиях тестирования *in vitro*. Продемонстрировано, что расчётные значения чувствительности, полученные при оценке сходства двумерных структур (2D), снижаются по мере повышения порога отсечения по сходству. К подобным результатам, вероятно, может приводить недостаточное структурное разнообразие веществ, представленных в БД CoViLigands. Установлено, что все полученные оценки на основе 3D сходства не превышают 45%, таким образом, значения чувствительности до порога 50% равны единице. Рекомендованной авторами оценкой сходства является произведение оценок двумерного и трехмерного сходства (2D*3D). Однако по результатам расчёта чувствительности установлено, что подобный подход не только не повышает, но и в ряде случаев снижает качество прогноза. При расчёте чувствительности для значений оценочной функции докинга показано, что до порога равного 50% значения чувствительности равны единице, но при его превышении резко снижаются.

Таким образом, данный ресурс требует существенных доработок, направленных на усовершенствование используемых алгоритмов и расширение структурного разнообразия используемой в качестве обучающей выборки базы данных CoViLigands.

Работа выполнена при финансовой поддержке проекта РФФИ № 20-04-60285.

Литература

1. World Health Organization, Official Coronavirus Updates. Retrieved July 18, 2020, from <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/>
2. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation report – 180. Retrieved July 18, 2020, from <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>
3. Shi, Y., Zhang, X., Mu, K., Peng, C., Zhu, Z., Wang, X., Yang, Y., Xu, Z., & others. (2020). D3Targets-2019-nCoV: A Web server to identify potential targets for antivirals against 2019-nCoV. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. DOI:10.1016/j.apsb.2020.04.006

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ И ОЦЕНКА АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ КСИЛОТРОФНЫХ БАЗИДИОМИЦЕТОВ СРЕДНЕГО УРАЛА

И.С. Киселева, А.А. Ермошин, П.А. Балабанов, Д.С. Нсенгиумва, М.Г. Малева

Уральский федеральный университет, Екатеринбург

Повсеместное нарушение качеств окружающей среды ведет к развитию стресса у всех компонентов биоты. Известно, что стресс провоцирует окислительный взрыв у всех живых организмов, включая человека. Появляющиеся при этом активные формы кислорода способны вызывать множественные нарушения жизнедеятельности клеток. Уменьшить риск развития окислительного стресса могут низкомолекулярные антиоксиданты различной химической природы. В связи с этим, поиск природных источников веществ, обладающих антиоксидантной активностью, представляет интерес. Помимо источников растительного происхождения, биологически активными веществами богаты грибы, в том числе, ксилотрофные, которые в странах юго-восточного региона традиционно используются как лекарственные. В нашей работе изучен химический состав и биологическая активность ксилотрофных базидиомицетов Среднего Урала.

Объектами исследовательской работы были *Inonotus obliquus*, *Fomes fomentarius*, *Fomitopsis pinicola*, *Trichaptum pergamenum*, *Piptoporus betulinus*, *Daedaleopsis tricolor*, *Trametes versicolor*, *Cerrena unicolor*, *Stereum subtomentosum*, *Phellinus igniarius*, *Trametes pubescens*, *Trametes gibbosa*, *Funalia trogii*, *Ganoderma applanatum*. Плодовые тела этих грибов использовали для получения водно-спиртовых экстрактов, в которых определяли содержание фенолов, флавоноидов, а также общую антиоксидантную активность. Анализ химического состава проводили с использованием методов бумажной хроматографии, LC-MS, спектрофотометрии. Общую антиоксидантную активность (АОА) определяли по восстановлению экстрактами $KmnO_4$ в H_2SO_4 . Образец сравнения - аскорбиновая кислота. Общую восстановительную активность определяли в реакции с феррицианидом калия ($K_3[Fe(CN)_6]$) и $FeSO_4$ (Фадеева, Халикова, 2011).

В экстрактах обнаружены свободные аминокислоты (7-9 типов в каждом), в том числе 3 незаменимые аминокислоты. Их содержание варьировало в пределах 2,4–10,7 мг/г сухой массы. Наибольшее количество обнаружено в *Ganoderma applanatum*, а наименьшее - в *Funalia trogii*. В экстрактах плодовых тел всех изученных видов определены фенольные соединения, в том числе, в 3 видах флавоноиды. Содержание фенольных соединений варьирует от 0,9 мг/г в *Funalia trogii* и *Trichaptum pergamenum* до 20,9 мг/г в *Fomes fomentarius*. Наличие фенолов и флавоноидов позволяет предположить наличие антиоксидантной активности у экстрактов этих грибов. Наибольшую антиоксидантную активность обнаружили у чаги, трутовика настоящего и березовой губки. Эти виды обладали в 1,5-5 раз большей антиоксидантной активностью, чем другие. Высокий уровень АОА у чаги соответствовал высокому содержанию флавоноидов в ней - 1,06 мг/г у *Fomes fomentarius* - высокому содержанию фенольных (20,9±0,7 мг/г сухой массы). Эти же виды обладали наибольшей восстановительной активностью (от 0,29 до 0,63 мкМ в эквивалентах аскорбата)

Таким образом, изученные виды трутовых грибов могут представлять интерес как потенциальные источники биологически активных веществ, проявляющих антиоксидантную активность.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке гранта РФФИ № 20-44-660011\20.

КОРРЕКЦИЯ УБИКВИТИН-ЗАВИСИМЫХ ПРОЦЕССОВ КАК НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Т.Ф. Ковалева¹, Н.С. Максимова¹, В.И. Першин^{1,2}, П.В. Пчелин^{1,2}, И.В. Мухина^{1,2}, М.Р. Гайнуллин^{3,4}

¹Приволжский исследовательский медицинский университет;²Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского;³Norwegian PSC Research Center, Department of Transplantation Medicine, Division of Surgery, Inflammatory Diseases and Transplantation, Oslo University Hospital Rikshospitalet;⁴Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, University of Oslo

Болезнь Альцгеймера (БА) представляет собой наиболее распространенную форму деменции. На сегодняшний день нет эффективного способа лечения, который помог бы предотвратить или существенно замедлить прогрессирование БА. Поиск методов диагностики и лечения БА основывается на результатах исследований молекулярных механизмов возникновения данной патологии. Для БА характерны нарушение цитоскелета и изменение функционирования митохондрий нервных клеток. Известно, что БА ассоциирована с перестройками на уровне сигнального каскада ремоделирования актина-кофилина. При этом мало данных о регуляции кофилина и митохондриального дыхания нервных клеток при участии убиквитин-протеасомальной системы (UPS). В настоящее время воздействие на UPS рассматривается как новое перспективное направление при лечении ряда заболеваний ЦНС.

Целью исследования явилось изучение влияния ингибиторов UPS на уровень экспрессии кофилина и биогенез митохондрий нервных клеток при БА. Эксперименты были выполнены на первичных культурах клеток гиппокампа головного мозга, полученных от эмбрионов трансгенных мышей 5XFAD (модель БА) и мышей линии C57BL/6 (E18). Клетки инкубировали с ингибитором протеасомы MG132 (5 мкМ), ингибитором деубиквитилирующих ферментов широкого спектра действия PR619 (5 мкМ), DMSO (0,25 %, контроль) и PBS (интактная группа) в течение 2 часов. Для исследования экспрессии актина, кофилина и убиквитина использовали методы вестерн-блота и иммуноцитохимии. Интенсивность тканевого дыхания нервных клеток головного мозга оценивали методами флуоресциметриии высокого разрешения и конфокальной флуоресцентной микроскопии.

В клетках гиппокампа головного мозга мышей линии C57BL/6 и 5XFAD установлено присутствие мономерного кофилина и протеоформ кофилина, модифицированных мультиубиквитиновыми цепями, полимеризованными по лизину 63. При этом уровень экспрессии мономерного кофилина был выше в клетках гиппокампа при БА. Анализ энергетического метаболизма нервных клеток показал более высокий уровень активности гликолиза относительно окислительного фосфорилирования в культуре клеток гиппокампа трансгенных мышей 5XFAD в сравнении с клетками, полученными от мышей линии C57BL/6. При действии MG132 и PR619 на клетки гиппокампа головного мозга мышей линии C57BL/6 установлено снижение уровня экспрессии протеоформ кофилина относительно интактной группы (PBS). Напротив, ингибиторы UPS приводили к уменьшению уровня экспрессии мономерного кофилина и увеличению уровня протеоформ кофилина в сравнении с интактной группой (PBS) и контролем (DMSO) в клетках гиппокампа при БА. В отличие от мышей линии C57BL/6, воздействие MG132 и PR619 на клетки гиппокампа головного мозга мышей 5XFAD сопровождалось сдвигом метаболизма от гликолиза к окислительному фосфорилированию, при этом эффект был более выражен для ингибитора деубиквитилирующих ферментов.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о вовлечении UPS в регуляцию динамики актинового цитоскелета и энергетического метаболизма нервных клеток и указывают на разный механизм действия ингибитора протеасомы и ингибитора деубиквитилирующих ферментов на клетки гиппокампа в норме и при БА, что необходимо учитывать при разработке терапии БА на основе ингибиторов убиквитин-протеасомальной системы.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 18-34-0069) и РНФ (проект № 17-75-10202).

ОСОБЕННОСТИ ВАЛИДАЦИИ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КАЧЕСТВА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

А.О. Малышева, Г.Е. Кодина, Е.А. Лямцева

*ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России,
Россия, 123098, Москва, ул.Живописная, 46,
e-mail: an-malysheva@yandex.ru*

В результате изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) на основе технеция-99м в его составе могут присутствовать следующие радиохимические примеси (РХП): пертехнетат натрия и гидролизованный восстановленный технеций-99м (ГВТ). ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик» (ГФ РФ XIV), регламентирующая процесс валидации методик, используемых для определения качества лекарственных средств, не может быть в полном объеме применена к валидации методики определения РХП. Допустимо использование других подходов к проведению процедуры валидации, но при выборе подходов важно учитывать то, что основная цель валидации аналитической методики состоит в том, чтобы продемонстрировать соответствие методики своему назначению.

Для достижения поставленной цели в настоящей работе был опробован нестандартный методический подход на примере валидации методик определения РХП в радиофармацевтической композиции, содержащей комплекс технеция-99м с метилендифосфоновой кислотой. Медронат технеция-99м является наиболее широко применяемым РФЛП для остеосцинтиграфии, основной задачей которой является поиск метастатических и оценка распространенности опухолевых поражений скелета.

Определение содержания $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ проводили методом тонкослойной хроматографии, используя пластинки ITLC-SG и метилэтилкетон в качестве подвижной фазы. В указанном режиме хроматографирования $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ продвигается с фронтом растворителя с $R_f = 0,95 \pm 0,05$. Для определения содержания ГВТ использовали ITLC-SG и 13,6 % раствор ацетата натрия. В указанном режиме хроматографирования ГВТ остается на старте хроматограммы ($R_f = 0 \pm 0,05$). Распределение радиоактивности по хроматограмме определяли радиометрическим методом путем сканирования хроматограмм на приборах Mini-scan (Bioscan, США) и Scan-RAM (LabLogic Systems Ltd., Великобритания) при скорости сканирования 2 мм/с.

Процедура валидации включала оценку специфичности методик, повторяемости, внутрилабораторной прецизионности, правильности и линейности. При оценке специфичности, повторяемости и прецизионности проводили хроматографическое разделение компонентов с последующим сканированием полученных хроматограмм. При оценке правильности и линейности проводили только сканирование полосок без предварительной хроматографии, так как алиquotы модельных растворов наносили на противоположные концы полосок.

Мы считаем, что для подтверждения правильности и линейности валидируемых методик, которые основаны на радиометрическом методе измерения радиоактивности соответствующих участков хроматографической полоски, не следует проводить хроматографическое разделение компонентов. Результаты детектирования радиоактивности не зависят от того в какой химической форме находится радионуклид, а определяются энергией гамма-квантов, испускаемых радионуклидом, и применяемым детектором радиоактивности. Поэтому при валидации достаточно нанести определенные количества раствора $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ на участки хроматограммы, соответствующие известным значениям R_f . Из-за невозможности приготовления образцов с известным содержанием примеси и использования «метода добавок», подход к проведению теста «Правильность» тоже был изменен. При его проведении оценивали только точность детектирования, а именно устанавливали соответствие между нанесенной на хроматограмму и измеренной радиоактивностью алиquotы раствора $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$.

НОВЫЙ ПОДХОД К ПРЕОДОЛЕНИЮ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ У МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА С ПОМОЩЬЮ НОВЫХ ИНГИБИТОРОВ СЕМЕЙСТВА ПРОТЕИНКИНАЗ В (РКВ)

М.Т. Козина^{1,3}, С.В. Каракашев², Т.А. Федотчева¹, Н.Л. Шимановский¹

¹ *Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И.Пирогова, Москва, Россия*

² *Исследовательский институт Вистар, Филадельфия, штат Пенсильвания, США*

³ *Фокс Чейзовский Онкологический Центр, Филадельфия, штат Пенсильвания, США*

Большинство мезенхимальных опухолей желудочно-кишечного тракта несут онкогенные мутации в рецепторных тирозинкиназах. Такие тирозинкиназные рецепторы отвечают за активацию каскадов вторичных мессенджеров внутри клеток желудочно-кишечного тракта, что приводит к увеличенному уровню пролиферации и повышенной выживаемости клеток. Активирующие мутации рецепторных тирозинкиназ позволяют им оставаться постоянно активными в отсутствие внешних сигналов к делению, что вызывает онкотрансформацию и неконтролируемое деление клеток. Широкий спектр низкомолекулярных ингибиторов киназ избирательно угнетает такую активацию, что делает такие ингибиторы основными препаратами таргетной терапии для мезенхимальных опухолей желудочнокишечного тракта, вызванных активирующим мутациями в тирозинкиназных рецепторах. Несмотря на высокую эффективность ингибирования мутантных рецепторов, со временем обычно происходит прогрессирование заболевания, развивается резистентность к таргетной терапии. Последние исследования показали, что резистентность к стандартной терапии ингибиторами мутантных тирозинкиназных рецепторов развивается за счет появления дополнительных мутаций в самих тирозинкиназных рецепторах, и уменьшении связывания с ингибитором, а также за счет компенсаторной реактивации нижележащих элементов каскада вторичных мессенджеров. Таким образом, ингибирование мишеней внутри каскада вторичных мессенджеров в дополнение к тирозинкиназному рецептору может обеспечить дополнительный терапевтический эффект и даже предотвратить развитие резистентности к стандартной терапии. Последние исследования в области преодоления развития резистентности к таргетной терапии мезенхимальных опухолей желудочно-кишечного тракта показали, что компенсаторная активация семейства протеинкиназ В может быть причиной развития лекарственной резистентности и усиливать передачу внутриклеточного сигнала к делению клеток. Ингибирование протеинкиназы В в дополнение к ингибированию основного тирозинкиназного рецептора может проводить к более эффективному подавлению клеточного деления *in vitro* на клетках этого вида опухоли, несущих различные активирующие мутации в тирозинкиназном рецепторе и обладающих различной чувствительностью к стандартной таргетной терапии. Использование комбинации ингибиторов тирозин-киназного рецептора и протеинкиназы В эффективно замедляет рост мезенхимальных опухолей желудочно-кишечного тракта *in vivo* на моделях, несущих разные мутации тирозин-киназного рецептора и различные степени резистентности к стандартной таргетной терапии. Такой комбинированный подход к таргетной терапии мезенхимальных опухолей желудочно-кишечного тракта, вызванных специфическими мутациями и перестройками в сигнальных каскадах, имеет большой потенциал в предотвращении развития резистентности к стандартной терапии, а так же в преодолении резистентности опухолей, имеющих первичную резистентность к стандартной таргетной терапии ингибиторами мутированных рецепторов. Эти данные являются обоснованием целесообразности исследования ингибиторов протеинкиназы В в ходе клинических испытаний.

Работа выполнена при частичной поддержке гранта РФФИ № 19-015-00195-а.

БИОДЕГРАДИРУЕМЫЕ ПОЛИМЕРНЫЕ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ПОЛИМИКСИНОВ В и Е

Е. Коржикова-Влах^{1,2}, Д. Юдин², Н. Зашихина¹, В. Коржиков-Влах², И. Тарасенко¹,
Е. Демьянова³

¹Институт высокомолекулярных соединений, Российская академия наук
Большой пр., 31, В.О., г. Санкт-Петербург, 199004

²Институт химии, Санкт-Петербургский государственный университет
Университетский пр., 26, Петергоф, г. Санкт-Петербург, 198504

³Институт особо чистых биопрепаратов ФМБА России, Пудожская ул. 7,
г. Санкт-Петербург, 197110

E-mail: vlakh@mail.ru

Полимиксины представляют собой группу пептидных антибиотиков, активных в отношении грамотрицательных бактерий, таких как *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *P. aeruginosa* and *Acinetobacter spp.* Нестабильность пептидной структуры в кровотоке требует применения повышенных доз препарата для достижения необходимого терапевтического эффекта, что, в свою очередь, приводит к появлению гепато-, нефро- и нейротоксичности. Вследствие этого, несмотря на высокую эффективность антибиотиков данного класса и практическое отсутствие резистентности к ним, широкое применение полимиксинов ограничено. В настоящее время, полимиксины используются в комбинированной терапии осложненных бактериальных инфекций, когда монотерапия антибиотиками первого выбора оказывается не эффективной. Одним из возможных путей преодоления указанных недостатков полимиксинов является создание инкапсулированных форм данных антибиотиков. Использование полимерных систем доставки может положительно сказаться как на снижении скорости деградации пептидов в кровотоке, так и на снижении общей токсичности лекарственной формы.

В данной работе предложено создание систем доставки полимиксинов В и Е на основе биodeградируемых наночастиц, полученных за счет самосборки амфифильных сополимеров аминокислот. Поскольку полимиксины представляют собой катионные пептиды, в качестве полимерных носителей для них были синтезированы анионные амфифильные сополимеры на основе L-глутаминовой кислоты и D-фенилаланина. Синтезированные амфифильные сополимеры формировали сферические частицы и характеризовались высокой емкостью по отношению к выбранным лекарственным субстанциям. Проведено сравнительное изучение особенностей инкапсулирования в полученные полимерные частицы и высвобождения из них полимиксинов В и Е. Для установления механизма высвобождения полимиксинов В и Е, соответствующие кривые высвобождения были проанализированы с использованием ряда математических моделей. Проведено изучение цитотоксичности полученных частиц в широком диапазоне концентраций, и изучена стабильность частиц в модельной и культуральной средах. Антибактериальная активность полученных инкапсулированных и свободных форм полимиксинов была изучена при использовании штамма *P. Aeruginosa*.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект №19-73-20157).

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА У АСИСТОЛИЧЕСКИХ ДОНОРОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

*Е.С. Процак^{1,2}, М.М. Галагудза^{1,2}, Ю.Ю. Борщев², С.М. Минасян^{1,2}, И.С. Усков²,
Д.А. Дружининский¹, Я.И. Полещенко², Д.В. Королев²*

¹ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Актуальность. Перед кардиохирургией всегда стоял вопрос расширения донорской базы. Одним из возможных путей для реализации данного вопроса является использование асистолических доноров, т.е. доноров, у которых произошла остановка кровообращения.

Цель исследования. Изучить динамику повреждения микроциркуляторного русла донорского сердца, полученного от асистолического донора в эксперименте на крысах.

Материалы и методы. Исследование проводилось на самках крыс Wistar массой 150-250 гр. Животные были рандомизированы на 3 группы по 10 животных в каждой. Крысам проводилась цервикальная дислокация, после чего труп крысы помещался в термостатируемую камеру с температурой воздуха 37,5±0,5 С с целью приблизить скорость остывания трупа крысы к скорости остывания трупа человека. Период нормотермической ишемии миокарда *in situ* продолжался 10, 15 или 20 минут, в каждой группе соответственно, после чего сердца эксплантировались и подключались к аппарату Лангендорфа для перфузии в течение 90 минут. В ходе перфузии каждые 15 минут регистрировалось пульсовое давление, развиваемое левым желудочком, и объемная скорость коронарной перфузии (КП). После окончания перфузии сердца изготавливались срезы, которые окрашивались трифенилтетразолия хлоридом с последующей оценкой объема необратимого повреждения миокарда.

Результаты. КП в группе 10-минутной ишемии к 75 минуте перфузии составил 11,0±3,7 мл/мин, что статистически значимо отличается от КП в группах 15 и 20 минут ишемии ($p<0,05$). В данных группах КП составил 4,0±1,9 мл/мин и 4,3±1,9 мл/мин соответственно. В группе с 20-минутной ишемией восстановления сокращений желудочков не происходило. Пульсовое давление к 75 минуте перфузии в группах 10 и 15 минут ишемии составило 39,2±7,2 мм.рт.ст. и 13,3±8,6 мм.рт.ст. соответственно. Объем необратимого повреждения миокарда в группе 10 минут составил 14,4±4,9%, в группе 15 минут – 15,3±5,2%, в группе 20 минут 46,1±13,3%.

Выводы. Как видно из результатов, максимум повреждения микроциркуляторного русла приходится на период с 10 по 15 минуту, после чего дальнейшие изменения незначительны. Пик скорости нарастания необратимого повреждения миокарда приходится на период с 15 по 20 минуту (прирост 30%, прирост за предыдущий период 1%), вместе с чем уменьшается сократимость сердца вплоть до асистолии в группе 20 минут. Кроме того, было замечено, что в группе 15 минутной ишемии сократимость сердца не коррелирует с объемом некроза, т.е. сократимость сердца ниже, чем обычно при таком объеме повреждения. Данное наблюдение дает возможность предположить, что имеет место стanniрование миокарда, вызванное реперфузией. Так же резкое ухудшение состояния микроциркуляторного русла делает его хорошей мишенью при испытании методов кондиционирования асистолических сердец.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований, проект № 20-015-00552 А «Исследование механизмов влияния гипотермического кондиционирования на состояние миокарда и микроциркуляторного русла донорского сердца, полученного от асистолического донора»

МОНО- И БИЯДЕРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ МЕДИ(II) С 2-НФУР И N-ДОНОРНЫМИ ЛИГАНДАМИ: СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И БИОАКТИВНОСТЬ *in vitro* В ОТНОШЕНИИ *M. SMEGMATIS*

К.А. Кошенкова,¹ И.А. Луценко,² М.А. Кискин,² О.Б. Беккер,³ И.Л. Еременко²

¹Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, г. Москва

²Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, г. Москва

³Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, г. Москва

e-mail: ksenia-18.11.99@mail.ru

Противостояние вирусным и инфекционным заболеваниям является одной из основных задач современной медицины. И проблема туберкулеза остается второй после ВИЧ среди инфекционных заболеваний. Все пути создания эффективных средств борьбы с *Mycobacterium tuberculosis* (палочка Коха) блокируются благодаря его фенотипической гетерогенности, повышенной адаптивной способности, а также наличием системы генов природной лекарственной устойчивости, что обеспечивает патогену аномально высокую выживаемость в неблагоприятных условиях. В последнее время активно ведутся работы по исследованию биоактивности координационных соединений металлов в отношении различных патогенов – грибковых и бактериальных инфекций, малярии, туберкулеза, а также раковых клеток. В качестве объекта исследования в данной работе была выбрана 2-фуранкарбоновая кислота (пироглициновая, Hfur) и полученные на ее основе комплексы меди(II) с N-донорными лигандами (пиридин (py), 2,2'- и 4,4' бипиридин (bpy), 1,10-фенантролин (phen), 4-фенилпиридин (phpy), 3-аминопиридин (NH₂py)). Цель данного исследования заключалась в разработке способов получения комплексов и определении биологической активности *in vitro* в отношении непатогенного штамма *Mycobacterium Smegmatis*.

Был получен ряд комплексов состава [Cu₂(Fur)₄(L)_x] (L = H₂O, CH₃CN; x = 1, 2); [Cu(Fur)₂L(H₂O)] и [Cu₂(Fur)₄L₂] (L = py, bpy, phen, phpy, NH₂py). Все соединения выделены в виде монокристаллов, и их структура определена методом РСА. Для комплексов меди(II) с пиридином установлено, что они формируются из одной реакционной смеси последовательно, сначала биядерный, после моноядерный (образование второго продукта реакции происходит за счет роста концентрации пиридина относительно ионов меди(II) по мере выпадения биядерного комплекса в осадок) (рис. 1а, б)¹.

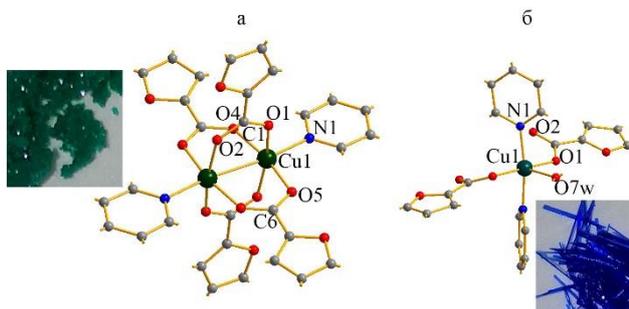


Рис. 1. Молекулярное строение би- (а) и моноядерного (б) комплексов меди(II)

Анализ полученных структурных данных и результатов биологической активности *in vitro* против *Mycobacterium Smegmatis* для 10 комплексов показал определенную корреляцию между наличием разнообразных ко-лигандов в составе комплексов и проявлением биоактивности. Так лиганд 1,10-фенантролин в

[Cu(Fur)₂(phen)] обуславливает высокую биоактивность (минимальная ингибирующая концентрация (МИК) составила 2 мкг/диск), что в несколько раз превышает активность рифампицина (МИК = 10 мкг/диск) и изониазида (МИК = 100 мкг/диск) – препараты первого ряда лечения туберкулеза. Напротив, пиридин в [Cu(Fur)₂(py)₂(H₂O)] практически полностью инактивирует биологическую активность комплекса (МИК = 153 мкг/диск).

¹Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (Грант 20-13-00061).

[1] Луценко И.А., Баравиков Д.Е., Кискин М.А. и др // Коорд. Химия. 2020. 46 (6). С. 366-375.

МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ФОРМЫ ЭНКЕФАЛИНА, ОТЛИЧАЮЩИЕСЯ ДЛИТЕЛЬНЫМ ОБЕЗБОЛИВАНИЕМ И НЕ ВЫЗЫВАЮЩИЕ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ

Е.С. Кропотова^{1,2}, И.С. Ивлева³, М.Н. Карпенко³, М.И. Мосевичкий^{1,2}

¹*Петербургский Институт Ядерной Физики им. Б.П.Константинова НИЦ “Курчатовский Институт”, Гатчина, 188300, Россия*

²*Институт Высокмолекулярных Соединений РАН, Санкт-Петербург, 199034, Россия*

³*Институт Экспериментальной Медицины, Санкт-Петербург, 197376, Россия*

Ранее [1] в мозге млекопитающих была обнаружена группа низкоспецифичных внеклеточных металлопептидаз, названных NEMP (Neuron bound extracellular Metallo Peptidases), локализованных на поверхности аксонных окончаний нейронов. Эти пептидазы способны разрушать вносимые в мозг лекарственные пептиды. В работе [1] было показано, что три принадлежащие указанной группе экзопептидазы, деградирующие пептиды с N- или C-конца, не способны нарушить пептидную связь, в которой участвует “необычная” аминокислота бета-аланин (β Ala). Это обстоятельство можно было использовать для защиты синтетических пептидов, вносимых в мозг с лекарственными целями. Практически были созданы несколько модификаций опиоидного эндогенного пептида Мет-энкефалина (Tyr-Gly-Gly-Phe-Met, Энк). Были созданы несколько модификаций Энк, у которых в формировании обеих или одной из концевых связей участвовал β Ala. Две из этих модификаций в настоящее время представляются предпочтительными. Это: МодЭнк1 (β Ala-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met- β Ala) и МодЭнк2 (β Ala-Tyr-Gly-Gly-Phe-NH₂). Для проверки стабильности МодЭнк1 и МодЭнк2 была использована суспензия выделенных аксонных окончаний нейронов (синапсом), моделирующая условия, в которых оказывается нейропептид, секретированный нейроном в синаптическую щель или лекарственный пептид, внесенный тем или иным способом в мозг.

В условиях эксперимента не защищенный Мет-энкефалин исчезает (подвергается полному разрушению) за 40 минут. МодЭнк1 в течение этого времени сохраняется почти полностью, и через 180 минут сохраняют целостность 70% его молекул. МодЭнк2 оказался еще более стабильным: через 180 минут сохраняют целостность 85% его молекул. Для выяснения вопроса, сохраняют ли пептиды МодЭнк1 и МодЭнк2 способность обезболивать и какова длительность этого эффекта был проведен опыт на животных (крысах) по схеме стандартного теста “tail flick” (отдергивание хвоста). Было показано, что в примененном тесте результаты МодЭнк1 и морфина практически совпадают, а МодЭнк2 оказывает более длительное анестезирующее действие (более двух часов). Важным преимуществом МодЭнк2 перед морфином является отсутствие токсичности, что было проверено в специально поставленных экспериментах. Испытания, проведенные по стандартным методикам с использованием МодЭнк2, не выявили у этого пептида негативного влияния на память [2]. Проведенные нами эксперименты показали, что антагонист опиоидных рецепторов налоксон, отменяющий действие морфина, отменяет также и действие пептида МодЭнк2. Это означает, что МодЭнк2, действует на те же опиоидные рецепторы, на которые действует морфин, но в отличие от морфина МодЭнк2 не вызывает привыкания (зависимости).

Работа поддержана грантом РФФИ 14-04-00587-а.

[1]. Kropotova ES, Mosevitsky MI. (2016) A Group of Weakly Bound to Neurons Extracellular Metallopeptidases (NEMPs). *Neurochem Res.* 41, 2666-2674.

[2]. Kropotova ES, Ivleva IS, Karpenko MN, Mosevitsky MI Design of enkephalin modifications protected from brain extracellular peptidases providing long-term analgesia. *Bioorg Med Chem.* 2020 Jan 1;28(1):115184. PMID: 31740204 DOI:10.1016/j.bmc.2019.115184

СИНТЕЗ И АНТИПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ СВОЙСТВА 1-БЕНЗИЛИЗАТИН-5-СУЛЬФОНАМИДОВ

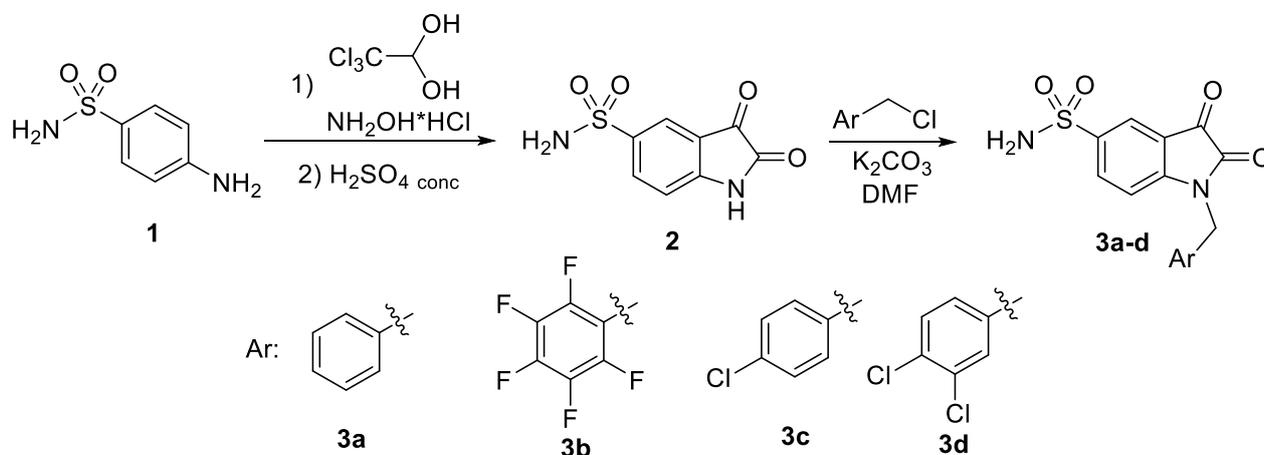
С.К. Крымов¹, А.М. Щербаков², А.Е. Щекотихин¹

¹ Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе, ул. Большая Пироговская, д. 11, стр. 1, Москва 119021, Россия;

² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина Минздрава России, Каширское шоссе, 24, Москва 115422, Россия
e-mail: krymov.s.k@gmail.com

Некоторые производные сульфонамидов обладают мощными антипролиферативными свойствами [1]. Одним из механизмов противоопухолевого действия таких сульфонамидов является ингибирование фермента карбоангидразы IX (CAIX). CAIX обеспечивает функции важные для роста и метастазирования опухоли, включая регулирование pH, выживаемость, адгезию и миграцию опухолевых клеток [2].

Исходный изатин-5-сульфонамид (**2**) синтезирован по методу Зандмейера в две стадии: при взаимодействии сульфаниламида (**1**) с хлоральгидратом и солянокислым гидроксиламином в кислой среде образуется изонитрозоацетанилид, который под действием концентрированной серной кислоты претерпевает внутримолекулярную конденсацию с образованием изатин-5-сульфонамида (**2**). В ходе изучения реакции алкилирования изатин-5-сульфонамида (**2**) бензилхлоридами установлено, что оптимальными условиями является проведение реакции в диметилформамиде в присутствии поташа. В результате, в оптимальных условиях получен ряд целевых 1-бензилизатин-5-сульфонамидов **3a-d**.



Для соединений **3a-d** был проведен скрининг антипролиферативных свойств для опухолевых клеток в условиях нормоксии и гипоксии. Целевые соединения показали высокую активность (IC_{50} и индекс гипоксической цитотоксичности) для клеточных линий рака молочной железы MCF-7, сопоставимую с препаратом сравнения - активатором апоптоза 1-(3,4-дихлорбензил)изатином [3].

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (№20-13-00402).

Литература

1. Supuran C. T., *Expert opin. Inv. Drugs*, **2018**, 27, 963-970.
2. Becker H. M., *Br. J. Cancer*, **2019**, 1-11.
3. Nguyen J. T., Wells J. A., *PNAS*, **2003**, 100.13, 7533-7538.

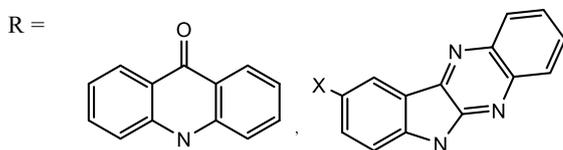
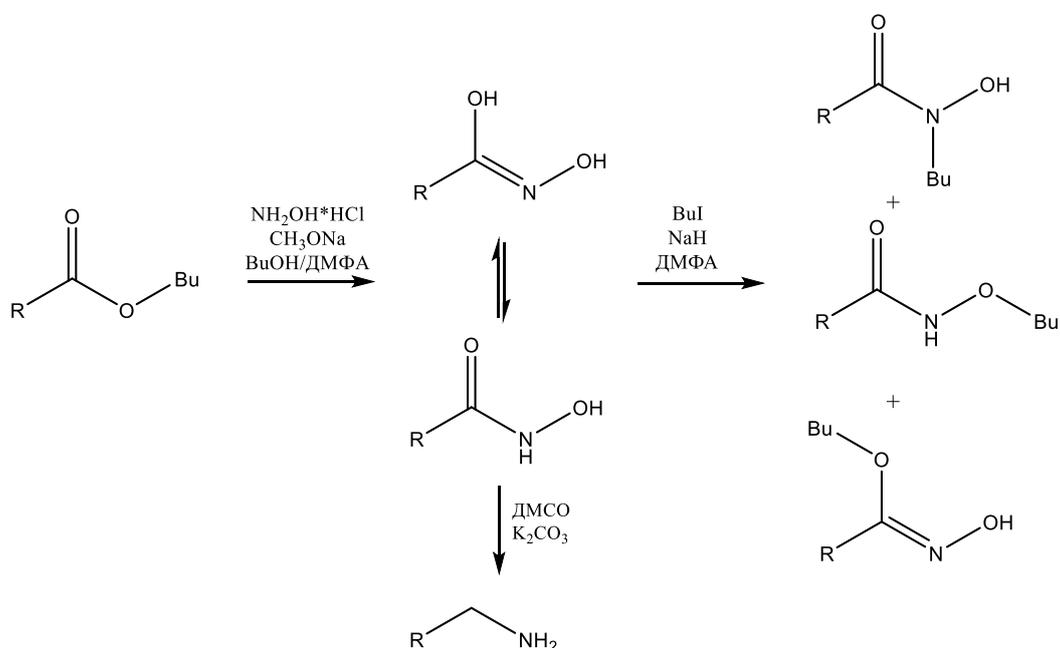
СИНТЕЗ НОВЫХ ГИДРОКСАМЫХ КИСЛОТ, СОДЕРЖАЩИХ АКРИДОНОВЫЙ И ИНДОЛХИНОКСАЛИНОВЫЙ ФРАГМЕНТ

В.Э. Мельниченко, Т.Н. Кудрявцева, Е.В. Грехнева, Т.А. Кудрявцев, А.С. Ванина

Курский государственный университет

Гидроksamовые кислоты представляют собой важный класс органических соединений, обладающих различным спектром биологической активности, такой как антибактериальная, противогрибковая, противовоспалительная и противоастматическая. Так же гидроksamовые кислоты являются сильными хелаторами металлов и, благодаря этой особенности, могут содержаться в матричных металлопротеиназах и ингибиторах гистон деацетилаз.

Нами получены новые замещенные гидроksamовые кислоты путем взаимодействия эфиров 2-(9-оксоакридин-10(9H)-ил)уксусной и 2-(6H-индоло[2,3-b]хиноксалин-6-ил)уксусной кислот с солянокислым гидроксиламином в среде BuOH/ДМФА и изучены некоторые их свойства.



X = H или Hal

Полученные соединения охарактеризованы методами ИК-спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии и представляют собой кристаллические вещества, светло-желтого цвета, обладающие выраженной флуоресценцией.

Для полученных соединений прогнозируется противоревматическая, противодиарейная, хемо- и радиосенсибилизирующая активности, а также ингибирующая активность по отношению к ряду эндопептидаз и протеаз.

СТРАТЕГИЯ СИНТЕЗА, СВОЙСТВА ЦИКЛИЧЕСКИХ И НЕЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ГУАНАЗОЛА С 4,5-ЗАМЕЩЕННЫМИ ФТАЛОНИТРИЛАМИ С КАРБОКСИГРУППАМИ

Т.В. Кустова, С.А. Знойко

ФГБОУ ВО «Ивановский государственный химико-технологический университет»

3,5-Диамино-1,2,4-триазол (гуаназол) и его производные – это один из наиболее перспективных объектов для химической модификации, и, что особенно важно, эти соединения используются в медицинской практике в качестве лекарственных препаратов для лечения онкологических заболеваний, в частности, рака груди [1]. Используемые в клинической практике препараты занимают определенную нишу в терапии опухолей, однако все-таки не обладают достаточной эффективностью и необходимой терапевтической широтой, что стимулирует постоянный поиск и исследование новых соединений.

Разработанные к настоящему времени методы синтеза позволяют получать макрогетероциклы (Mc) с различным строением внутренней координационной полости; включать в состав макросистемы гетероциклические фрагменты, которые входят в состав многих природных биологически активных и синтетических лекарственных веществ; проводить структурную модификацию по периферии. Всё это служит основанием для систематического поиска Mc с практически ценными свойствами, в частности, биологическими. Анализ литературы показал, что макромолекулы различного состава (хлорины, порфирины) используются и могут быть использованы в качестве сенсбилизаторов для фотодинамической терапии рака [2-4]. Структурными аналогами порфирина являются макрогетероциклические соединения (Mc). Именно малые циклы (азолы) являются строительными блоками для синтеза Mc - функциональных материалов с заданными свойствами [5-7].

Трехзвенные продукты (бис(1-имино-3-изоиндолинилиденамино)арилены) и их металлокомплексы являются важными промежуточными продуктами в синтезе макрогетероциклических соединений симметричного и несимметричного строения. Данные соединения могут быть получены взаимодействием 1,3-диимино- или 1,1-диалкокси-3-иминоизоиндолинов с ароматическим диамином в соотношении 2:1 при пониженных температурах. Кроме этого, ТЗП способны реагировать с эквимолярным количеством того же диаминна или 1,3-дииминоизоиндолином при повышении температуры, образуя Mc АВВВ- или АВВВ-типов.

В данной работе показана возможность циклических и нециклических соединений на основе гуаназола с 4,5-замещенными фталонитрилами с карбоксигруппами. Предложена стратегия синтеза, подобраны условия синтеза. Строение полученных соединений доказано с помощью современных физико-химических методов исследования.

Работа выполнена в рамках Государственного задания, тема № FZZW-2020-0008.

Литература

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства /М.Д. Машковский, 16-е изд., перераб., испр. И доп.- М.: Новая волна, 2012. - 1216 с. ISBN 978-5-7864-0218-7.
2. Kustov A.V., Kustova T.V., Belykh D.V. [et al] // *Dyes and Pigments*. 2020, V. 173.
3. Kustov A.V., Smirnova N.L., Venediktov E.A. [et al] // *Dyes and Pigments*. 2018. V. 149. P. 553-559.
4. Лукьянец Е.А. // *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. 2013. Т. 2. № 3. С. 3-16.
5. Islyaikin M.K., Danilova E.A., Kudrik E.V. [et al] // *Pharm. Chem. J.* 1997. V. 3. N 8. P. 409-412.
6. Islyaikin M.K., Ferro V.R., García de la Vega J. M. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*. 2002. P. 2104-2109.
7. Gema, de la Torre, Torres T. // *J. Org. Chem.* 1996. V. 61. P. 6446-6449.

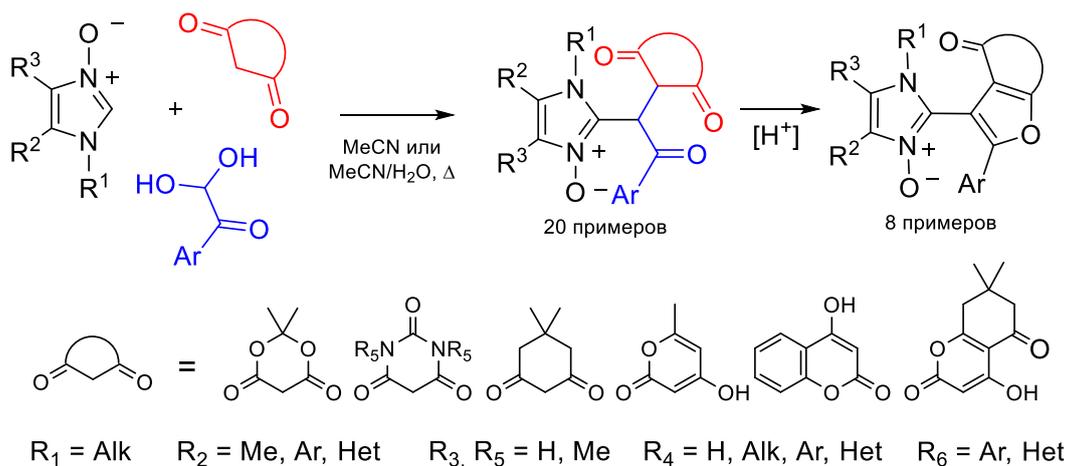
СИНТЕЗ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОЛА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОНДЕНСАЦИИ N-ОКСИДОВ ИМИДАЗОЛОВ С АРИЛГЛИОКСАЛЯМИ И СН-КИСЛОТАМИ

А.В. Кутасевич, В.С. Митянов

Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия

Учитывая синтетическую доступность N-оксидов 1H-имидазолов, они могут рассматриваться как ценные билдинг-блоки в синтезе различных функционализированных гетероциклических соединений, включая соединения, проявляющие биологическую активность. Наличие N-оксидной группы существенным образом меняет реакционную способность гетероцикла, в результате чего становится возможным проводить процессы теле- и кинезамещения водородного атома, а также катализируемые переходными металлами реакции СН-функционализации с сохранением N-оксидной группы [1-3].

Ранее нами было обнаружено, что N-оксиды 2-незамещённых имидазолов легко вступают в конденсацию с альдегидами и СН-кислотами [4,5]. Показано, что в данную реакцию вступают альдегиды различной природы, включая ароматические, гетероароматические, алифатические, формальдегид. В настоящей работе данное превращение было распространено на арилглиоксали, реакция была применена для широкого ряда N-оксидов имидазолов и СН-кислот. Также с использованием полученных продуктов был получен ряд новых 2-фурилзамещённых N-оксидов имидазолов.



Литература

1. Mloston G., Heimgartner H., *Curr. Org. Chem.* 2016, 20, 1359–1369.
2. Campeau L., Stuart D. R., Leclerc J., Villemure E., Sun H., Lasserre S., Guimond N., Lecavallier M., Fagnou K., *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 3291–3306.
3. M. Gaba, C. Mohan, *Med. Chem. Res.* 2016, 25, 173–210.
4. Mityanov V. S., Kutasevich A. V., Krayushkin M. M., Lichitsky B. V., Dudinov A. A., Komogortsev A. N., Kuzmina L.G. *Tet. Lett.* 2016, 57, 5315-5316.
5. Mityanov V. S., Kutasevich A. V., Krayushkin M. M., Lichitsky B. V., Dudinov A. A., Komogortsev A. N., Koldaeva T. Yu., Perevalov, V. P. *Tetrahedron.* 2017, 73, 47, 6669-6675.

КАТИОННЫЕ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА С КАРБАМАТНЫМ ФРАГМЕНТОМ КАК ОСНОВА ДЛЯ СОЗДАНИЯ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Р.А. Кушназарова, А.Б. Миргородская, С.С. Лукашенко, Л.Я. Захарова

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН

В последнее время важным направлением молекулярного дизайна и создания новых катионных ПАВ является синтез соединений, отвечающих принципам «зеленой химии»: проявление высокой эффективности в мягких условиях и в низком концентрационном диапазоне, низкая токсичность, способность преодоления биологических барьеров. В значительной мере этим условиям соответствуют амфифильные соединения, содержащие карбаматный остаток. При использовании в качестве систем доставки лекарственных веществ они отвечают критерию биоразлагаемости и могут высвобождать активные молекулы после преодоления биологических барьеров. Кроме того, карбаматсодержащие соединения являются структурными элементами многих одобренных терапевтических агентов и, следовательно, могут сочетать функции действующей субстанции и средств доставки иных препаратов.

В настоящей работе были синтезированы и охарактеризованы новые катионные ПАВ, содержащие этил-, октил- и додецилкарбаматный фрагмент в головной группе и гексадецильный радикал в качестве гидрофобной составляющей. Комплексом физико-химических методов, включающих тензиометрию, динамическое рассеяние света, спектрофотометрию и флуориметрию исследовано их агрегационное поведение в водных растворах. Показано, что октильное производное при концентрации 0.06 мМ образует мицеллы, которые при увеличении содержания этого ПАВ в растворе способны трансформироваться в везикулы. Соединение с додецильным заместителем при достижении критической концентрации, минуя стадию мицеллообразования, образует везикулы. Отмечена высокая солюбилизационная емкость систем на основе этих соединений по отношению к гидрофобным противовоспалительным лекарственным соединениям индометацину и мелоксикаму. Выявлено, что они проявляют высокую эффективность даже при небольших концентрациях ПАВ: так присутствие карбаматного производного с додецильным фрагментом в концентрации 0.5 мМ позволяет увеличить растворимость индометацина в 14 раз, а мелоксикама – в 30 раз. Методами проточной цитометрии и флуоресцентной микроскопии показана способность карбаматсодержащих ПАВ проникать через клеточные мембраны, доставляя гидрофобные препараты в клетку. Высокая солюбилизационная емкость и транспортные свойства карбаматсодержащих ПАВ позволяют создавать эффективные биодоступные системы доставки с уменьшенной терапевтической дозой препарата и пониженным побочным действием.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 19-73-30012).

ТРЕХКОМПОНЕНТНЫЙ ПОДХОД К ИМИДАЗО[1,2-*a*]ПИРИДИНОНАМ НА ОСНОВЕ ПРЕВРАЩЕНИЙ ПОЛИФТОРАЛКИЛ-3-ОКСОЭФИРОВ, УКСУСНОГО АЛЬДЕГИДА И ЭТИЛЕНДИАМИНА

С.О. Куш, М.В. Горяева, Я.В. Бургарт, В.И. Салютин

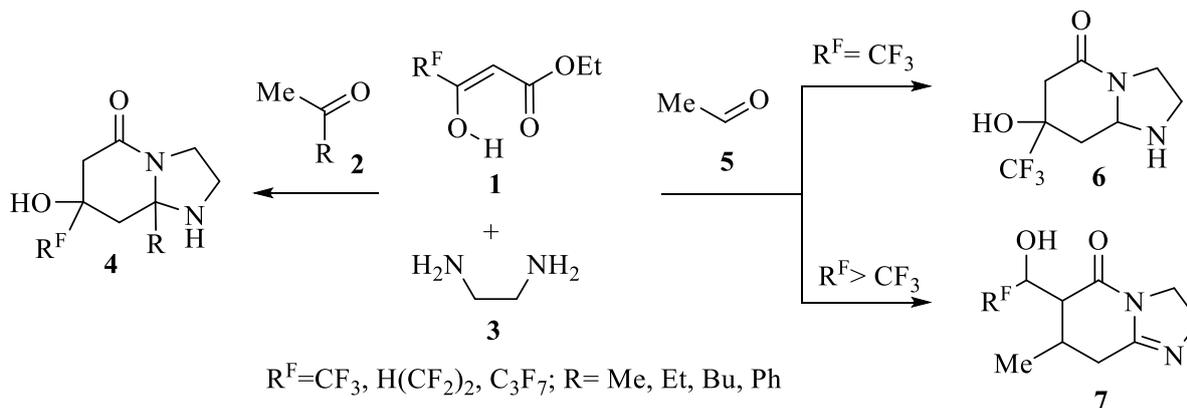
*Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН,
620990, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской/Академическая, 22/20*

E-mail: kso@ios.uran.ru, pmv@ios.uran.ru

3-Оксоэфиры, альдегиды и амины являются коммерчески доступными реагентами, которые в трехкомпонентной комбинации широко используются для синтеза различных гетероциклов, в том числе и биоактивных. Наиболее известные трехкомпонентные реакции на их основе – это конденсации Биджинелли [1] и Ганча [2].

Ранее нами была найдена новая трехкомпонентная реакция полифторалкил-3-оксоэфиров **1**, метилкетонов **2** с 1,2-ди- и моноаминами [3-5]. Было установлено, что использование 1,2-этандиаминов **3** в таких реакциях приводит к хемо-, регио- и стереоселективному образованию гексагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-5-онов **4** [3], которые в условиях дегидратации превращаются в 1-(2-аминоэтил)-6-алкил-4-полифторалкилпиридиноны, проявившие туберкулостатическую активность [4].

В настоящей работе показано, что в отличие от превращений с метилкетонами **2**, результат взаимодействия полифторалкилсодержащих 3-оксоэфиров **1** и этилендиамина **3** с уксусным альдегидом **5** зависит от природы фторированного заместителя, поскольку образующиеся при этом имидазо[1,2-*a*]пиридиноны **6** и **7** имеют разное строение. Так, из реакции трифторацетоуксусного эфира **1** выделен ожидаемый 7-гидрокси-7-трифторметилгексагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-5-он **6**, тогда как аналогичные превращения 3-оксоэфиров **1** с более длинными фторированными заместителями идут нетривиальным способом с образованием 6-(1-гидроксиполифторалкил)-2,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-5(3*H*)-онов **7**, при формировании которых происходит образование пяти новых связей, трех асимметрических центров и восстановление связи полифторацильной группы до спиртовой.



Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (проект № 20-33-90261).

Литература

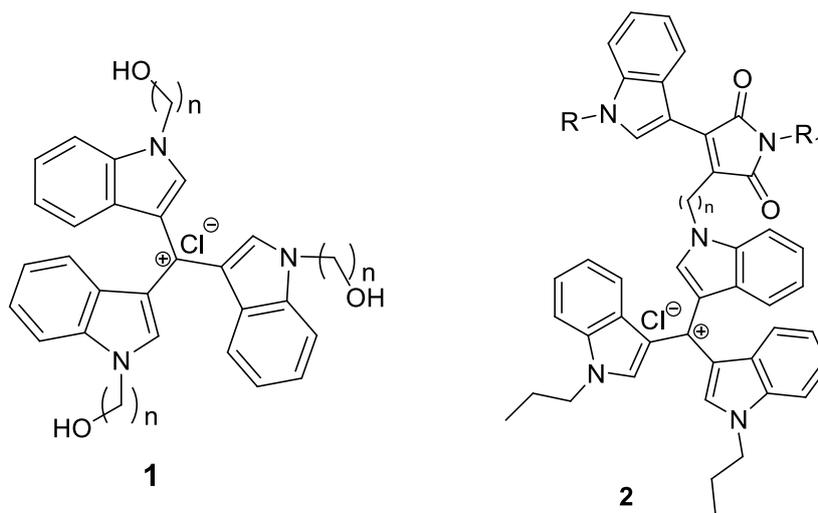
1. P. Biginelli, *Chem. Ber.* 1891, **24**, 1317.
2. A. Hantzsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1890, **23**, 1474.
3. M.V. Goryaeva, Ya.V. Burgart, Yu.S. Kudyakova, M.A. Ezhikova, M.I. Kodess, P.A. Slepukhin, V.I. Saloutin, *Eur. J. Org. Chem.* 2015, 6306.
4. M.V. Goryaeva, Ya.V. Burgart, Yu.S. Kudyakova, M.A. Ezhikova, M.I. Kodess, V.I. Saloutin, *Eur. J. Org. Chem.* 2017, 3986.
5. M.V. Goryaeva, S.O. Kushch, O.G. Khudina, Ya.V. Burgart, Yu.S. Kudyakova, M.A. Ezhikova, M.I. Kodess, P.A. Slepukhin, L.S. Sadretdinova, N.P. Evstigneeva, N.A. Gerasimova, V.I. Saloutin, *Org. Biomol. Chem.* 2019, **17**, 4273.

ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПРОИЗВОДНЫХ ТРИИНДОЛИЛМЕТАНА, ВЛИЯЮЩИХ НА АНТИБАКТЕРИАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ

С.Н. Лавренов, А.Ю. Симонов, А.А. Панов, Е.П. Мирчинк, Е.Б. Исакова, А.С. Тренин

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе»
Москва, ул. Б. Пироговская 11, стр. 1
lavrenov@mail.ru

Ранее в нашей лаборатории были получены производные трииндолилметана (**1,2**) с высокой антимикробной активностью и относительно низкой токсичностью [1,2]. Для них показано мембранотропное действие на бактерии как один из основных механизмов действия [3]. Для дальнейшего целенаправленного поиска активных структур подобного типа было бы важно понимать, какие именно физико-химические параметры молекул являются наиболее важными для проявления антибактериальной активности в этом случае. Был проведен ретроспективный анализ зависимости антибактериальной активности- физико-химические свойства молекулы для ранее полученных соединений. Изучена корреляция с такими параметрами, как LogP (найденными экспериментально с помощью HPLC-метода), и геометрии молекул [4] (PBF (plane of best fit), рассчитанной с помощью математического моделирования).



Литература

1. Тренин А.С., Лавренов С.Н., Мирчинк Е.П. и др. Антибиотики и химиотерапия, 2017. Т.62. № 1-2. С. 3-9.
2. Lavrenov S.N., Luzikov Y.N., Vykov E.E. et al. Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2010. V.18. P. 6905-6913.
3. Ефимова С.С., Тертычная Т.Е., Лавренов С.Н., Остроумова О.С. Acta Naturae. 2019. Т. 11. № 3 (42), стр.38-45.
4. Richter, M., Drown, B., Riley, A. et al. Nature **545**, 299–304 (2017).

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К УДАЛЕНИЮ МЕТИЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ С ГИДРОКИДНОЙ ГРУППЫ В МЕЗО-ЗАМЕЩЕННЫХ АЗАГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ КАЛИКС[4]АРЕНОВ

Т.Д. Мосеев¹, М.В. Вараксин,^{1,2} И.А. Лавринченко,¹ В.Н. Чарушин,^{1,2} О.Н. Чупахин^{1,2}

¹ Уральский федеральный университет им. первого президента России Б.Н. Ельцина, 620002 Россия, Екатеринбург, ул. Мира, 19

² Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского, 620041 Россия, Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 22

E-mail: m.v.varaksin@urfu.ru

Каликс[4]арены представляют собой особый класс циклоолигомеров, обладающих с широким спектром прикладных свойств. Данные супрамолекулярные кластеры находят своё применение в области молекулярной электроники, катализе, медицинской химии и др.

В настоящее время существует множество методологий для получения различных производных каликс[4]аренов, однако большинство из них требует применения О-центрированных защитных групп каликс[4]арена для проведения успешной С-функционализации. Среди разнообразных защитных групп, метильная защита отличается легкостью введения, а также наименьшими стерическими затруднениями при модификации каликсаренового субстрата по мезо-положению.

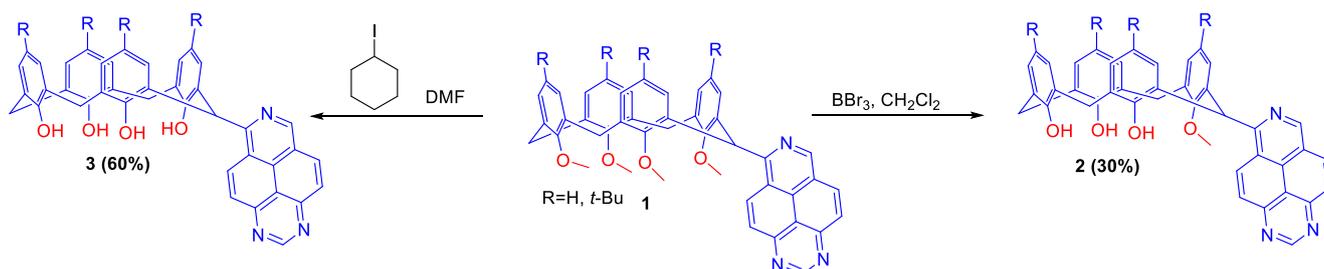


Схема 1. Два подхода к удалению метильной защиты в мезо-замещенных азаетероциклических производных каликс[4]аренов

Для снятия метильной защиты в мезо-замещенном каликс[4]арене, модифицированном остатком 1,3,7-триазапирена **1**, было использовано два подхода. Так, «классический» метод снятия метильной защиты с гидроксильной группы путем действия бромида бора (BBr_3) в дихлорметане приводил к частичному удалению метильных групп из фрагмента каликс[4]арена с получением азаетероциклического производного **2** с выходом 30%. Использование иодциклогексана в диметилформамиде приводило к полному снятию всех четырех метильных групп и получению целевого тетрагидроксиликаксарена **3** с выходом 60%.

Таким образом, использование иодциклогексана для удаления метильной защиты в мезозамещенных азаетероциклических производных каликс[4]аренов является более эффективным методом по сравнению с использованием бромида бора. Синтезированные мезо-замещенные гетероциклические тетрагидроксиликаксарены представляют интерес в дизайне перспективных материалов для сенсорики и других областей молекулярной электроники.

Исследование проводилось при финансовой поддержке Совета по грантам при Президенте РФ для государственной поддержки молодых российских ученых в соответствии с исследовательским проектом № МК-1196.2020.3

ТОКСИНЫ МОРСКИХ АНЕМОН СЕМЕЙСТВА STICHODACTYLIDAE, МОДУЛЯТОРЫ ПОТЕНЦИАЛ-ЗАВИСИМЫХ НАТРИЕВЫХ КАНАЛОВ

Е.В. Лейченко, Р.С. Калина, И.Н. Гладких, О.В. Синцова, К.В. Белокозова,
М.М. Монастырская, Э.П. Козловская

ФГБУН Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН

Потенциал-зависимые натриевые каналы (Nav) являются ключевыми элементами для передачи электрических сигналов, поскольку они иницируют и распространяют потенциалы действия в возбудимых нейрональных, сердечных и мышечных клетках, а также имеют неканонические функции в электро-невозбудимых клетках. Различают девять подтипов Nav каналов. Nav1.1-Nav1.3 и Nav1.6 являются основными каналами ЦНС. Nav1.7-Nav1.9 интенсивно экспрессируются в ПНС, Nav1.5 и Nav1.4 – в клетках сердца и скелетной мускулатуры, соответственно. Nav каналы являются перспективными молекулярными мишенями для лечения боли, эпилепсии, нарушения ритма сердца; а недавно было доказано, что они участвуют в развитии рака и аутоиммунных заболеваний.

Из этанольного экстракта морской анемоны *Heteractis crispa* (Stichodactylidae) нами выделено три нейротоксина второго структурного типа. Один из токсинов, RTX-III, был выделен из этой морской анемоны ранее, тогда как два других: δ -SHTX-Hcr1f и RTX-VI, являются новыми. Токсин RTX-VI оказался необычным природным аналогом RTX-III, состоящим из двух дисульфидсвязанных пептидных цепей и лишенным Arg13, который важен для селективности и сродства к Nav. Электрофизиологическое исследование токсинов на девяти изоформах Nav выявило их различную селективность: токсины модулируют каналы насекомых (BgNav1, VdNav1) и каналы ЦНС (Nav1.1-1.3, Nav1.6), но не каналы скелетной мускулатуры (Nav1.4) или каналы ПНС (Nav1.8).

В результате анализа последовательностей генов нейротоксинов морских анемон *H. Crispa*, *Heteractis magnifica* и *Stichodactyla mertensii*, полученных методом глубокого секвенирования ампликонов, были выявлены уникальные транскрипты. Экспрессированы мажорные изоформы нейротоксинов. Установлено, что токсин Sme AA1 из *S. mertensii* вызывает паралич и смерть ракообразных (крабы *Hemigrapsus* sp.) (ЛД50 =90 мкг/кг), но не токсичен для мышей (до 1 мг/кг включительно). Токсин HcrGN1, общий для морских анемон *H. Crispa* и *H. Magnifica*, оказался высокотоксичен для млекопитающих: он вызывал асфиксию, судороги и гибель мышей в течение короткого времени, от 1 до 10 минут, в зависимости от дозы (ЛД50 = 30 мкг/кг).

Работа поддержана грантом РФФИ № 18-04-00631.

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ПОТОМСТВА КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ АНТИТИРЕОИДНОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ *LYCOPUS EUROPAEUS L.* ДО И В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

С.В. Лемяева, А.Н. Бабенко, Л.В. Кренкова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений»

В настоящее время популярность применения в медицинской практике препаратов растительного происхождения растет, что обусловлено их низкой токсичностью, высокой эффективностью и экономической доступностью. Лекарственные препараты на основе растительного сырья широко применяются для лечения и профилактики многих заболеваний. Одним из перспективных растений, на основе которого возможна разработка новых антитиреоидных препаратов, является зюзник европейский (*Lycopus europaeus L.*).

В Центре фармацевтической химии и технологии ФГБНУ ВИЛАР получен сухой экстракт из травы зюзника европейского, обладающий тиреостатическим действием и рекомендуемый для лечения заболеваний щитовидной железы.

Задачей исследования являлось изучение развития потомства крыс, которым до и в период беременности вводили сухой экстракт зюзника европейского с целью доклинической оценки безопасности его применения у женщин репродуктивного возраста и при беременности.

Эксперименты проведены на крысах *Wistar* в соответствии с «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств».

После введения зюзника европейского экстракта сухого в дозах 50, 250, 750 мг/кг крысам-самкам в течение 15 дней, а самцам – в течение 60 дней с последующим спариванием их с интактными животными и получением потомства, установлено, что количество новорожденных крысят, их выживаемость, динамика массы тела, физическое развитие и созревание сенсорно-двигательных рефлексов во всех опытных группах не имело статистически значимых различий с контролем. При патогистологическом исследовании щитовидной железы опытных крыс-самок и самцов, получавших 125-кратную терапевтическую дозу (750 мг/кг), установлено угнетающее влияние исследуемого экстракта на щитовидную железу, выражающееся в превалировании мелких фолликулов, уплощении эпителия и уплотнении коллоида на гистосрезках. При этом необходимо отметить, что у 60-дневных крысят, полученных от скрещивания опытных самок с интактными самцами на максимальной испытанной дозе, наблюдали аналогичную патологию щитовидной железы. А у крысят, родившихся от опытных самцов и интактных самок подобных изменений не установлено.

При внутрижелудочном введении крысам сухого экстракта зюзника европейского в течение беременности (с 1-го по 19-й дни) в дозах 50, 250, 750 мг/кг не выявлено его токсического влияния на физическое развитие, формирование сенсорно-двигательных и поведенческих рефлексов у родившегося потомства. При патоморфологическом исследовании щитовидной железы у 30-дневных крысят, полученных от матерей, которым в период беременности вводили исследуемый экстракт в 40 – и 125-кратных терапевтических дозах (250 и 750 мг/кг), установлена ее гипотрофия и гипофункция, выражающаяся в уменьшении объема железы, увеличении фолликулов под капсулой, десквамации тироцитов.

Анализируя полученные результаты, необходимо отметить, что назначение препаратов на основе зюзника европейского экстракта сухого беременным и планирующим беременность женщинам возможно только врачом с соблюдением рекомендуемой терапевтической дозы и критерия «польза-риск».

На основе сухого экстракта зюзника европейского в ФГБНУ ВИЛАР разработано лекарственное средство системного действия (капсулы 0,200 г), рекомендуемое в комплексном лечении гипертиреоза.

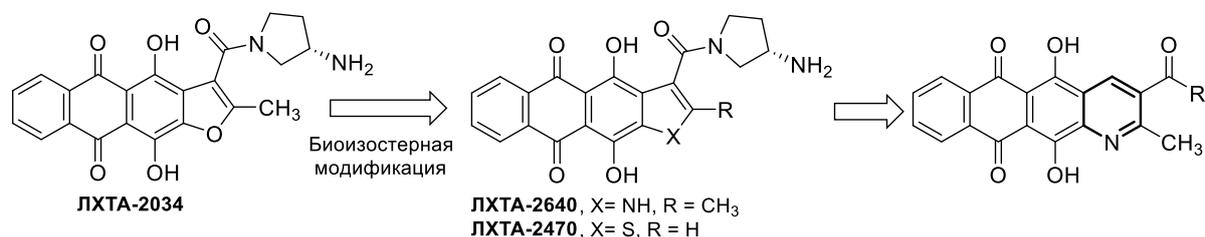
СИНТЕЗ И ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НАФТО[2,3-*g*]ХИНОЛИН-3-КАРБОКСАМИДОВ

***В.А. Литвинова*^{1,2}, *А.С. Тихомиров*^{1,2}, *Л.Г. Деженкова*¹, *А.Е. Щекотихин*^{1,2}**

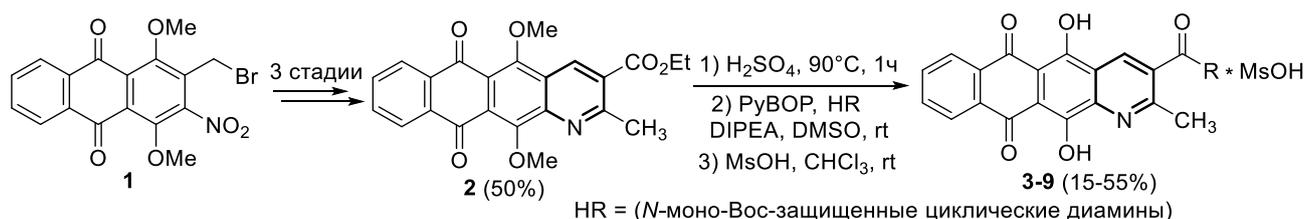
¹НИИНА им. Г.Ф. Гаузе, 119021, Москва, ул. Б. Пироговская, 11

²РХТУ им. Д.И. Менделеева, 125047, Москва, Миусская пл., 9

Гетероаренатрахиноны эффективно ингибируют рост опухолевых клеток, воздействуя на топоизомеразы 1 и 2, протеинкиназу Aurora B и другие внутриклеточные мишени [1]. Соединение-лидер ЛХТА-2034 при парентеральном и пероральном путях введения обладает противоопухолевой активностью на моделях лабораторных животных, в том числе ксенографтах [2]. Биоизостерная модификация антрафурана ЛХТА-2034 привела к тиофен- и пиррол-конденсированным аналогам (ЛХТА-2470 и ЛХТА-2640), которые также высокоактивны [3]. Поэтому задачами работы стали синтез и изучение свойств производных, у которых пятичленный гетероцикл (пиррол, соединение ЛХТА-2640) заменён на пиридин.



Разработана трехстадийная схема гетероциклизации этилового эфира 5,12-диметокси-2-метилнафто[2,3-*g*]хинолин-3-карбоновой кислоты (**2**), включающая алкилирование ацетоуксусного эфира 2-(бромметил)-3-нитро-1,4-диметоксиантрахиноном (**1**), восстановление и последующую ароматизацию [4]. Гидролиз эфира **2** в серной кислоте при 90°C, сопровождающийся расщеплением метоксигрупп, дает 5,12-дигидроксианфто[2,3-*g*]хинолин-3-карбоновую кислоту. Обработка полученной кислоты моно-*N*-о-защищенными диаминами в присутствии PyBOP и последующий гидролиз защитной группы метансульфо кислотой приводят к серии нафтохинолин-3-карбоксамидов **3-9**. Полученные соединения охарактеризованы современными физико-химическими методами анализа, а чистота конечных продуктов подтверждена ВЭЖХ.



Цитотоксическая активность (МТТ-тест) новых производных **3-9** исследовалась на линиях опухолевых клеток хронического миелоидного лейкоза человека K562 и карциномы кишки HCT116. Большинство новых соединений подавляет рост обеих линий в низком микромолярном диапазоне концентраций; наиболее активными (IC₅₀ = 0.5-2.5 мкМ) оказались соединения, содержащие ϵ - и (*S*)-3-аминопирролидин в боковой цепи.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-33-90179.

[1] A. E. Shchekotikhin et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *112*, 114–129.

[2] A.E. Shchekotikhin et al. *Pharmaceuticals*. **2020**, *13*(5), 81.

[3] A.S. Tikhomirov et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *199*, 112294.

[4] V.A. Litvinova et al. *Tetrahedron*, **2020**, *76*(36), 131418.

QSPR-МОДЕЛИРОВАНИЕ АНТИОКИСЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ В РЯДУ S-, Se- и N-СОДЕРЖАЩИХ АЛКИЛФЕНОЛОВ

Ю.З. Мартынова, В.Р. Хайруллина, Р.Ф. Вахитов, А.Г. Мустафин

Башкирский государственный университет, г. Уфа, yliietta@gmail.com

Целью данной работы было установление количественной связи «структура-антиокислительная активность (АОА)» в ряду некоторых S-, Se- и N-содержащих производных фенола, экспериментально изученных в работах [1-3]. Моделирование проводили с использованием компьютерной программы GUSAR 2019 [4-5]. Для описания взаимосвязи «структура-АОА» в данной работе использовались дескрипторы многоуровневых атомных окрестностей (MNA) и количественных атомных окрестностей (QNA). В качестве моделируемого количественного параметра, характеризующего АОА соединений обучающих выборок OB1 и OB2, выбрали литературные значения констант скорости обрыва цепи на ингибиторе в виде $\lg k_7$ [1-3]. В общей сложности было построено шесть статистически значимых моделей QSAR M1-M6, табл. 1. Эти модели применимы для виртуального скрининга и поиска новых соединений с выраженной антиокислительной активностью.

Таблица 1. Статистические характеристики и оценка показателей точности предсказаний значений $\lg k_7$ по консенсус-моделям M1-M6

OB	Модель	N	R ² _{OB}	Q ² _{OB}	R ² _{ТВ}	F	S.D.	V
Модели QSAR, построенные на основе QNA-дескрипторов								
OB1	M1	69	1.000	0.678	0.633	2.532	0.568	20
OB2	M4	74	1.000	0.699	0.872	2.768	0.557	20
Модели QSAR, построенные на основе MNA-дескрипторов								
OB1	M2	69	1.000	0.881	0.607	7.140	0.399	19
OB2	M5	74	1.000	0.874	0.727	7.174	0.397	20
Модели QSAR, построенные на основе QNA- и MNA-дескрипторов								
OB1	M3	69	1.000	0.822	0.618	3.048	0.504	19
OB2	M6	74	1.000	0.795	0.815	3.104	0.509	20

N – число структур в OB; R²_{OB} – коэффициент детерминации, рассчитанный для соединений из OB R²_{ТВ} – коэффициент детерминации, рассчитанный для соединений из ТВ, Q² – коэффициент корреляции, рассчитанный на OB при скользящем контроле с исключением по одному; F – критерий Фишера; S.D. – стандартное отклонение; V – число переменных в конечном регрессионном уравнении.

Работа выполнена при поддержке гранта №19-73-20073 Российского научного фонда.

Литература

1. Е.И. Терех, Н.В. Кандалинцева, В.В. Никулина, П.И. Пинко, А.Е. Просенко, *Нефтехимия*, 2004, 44 (3), 237-240.
2. O. I. Dyubchenko, V. V. Nikulina, E. I. Terakh, A. E. Prosenko, and I. A. Grigor'ev, *Russian Chemical Bulletin, International Edition*, 2007, 56 (6), 1149—1155.
3. M. A. Voiko, E. I. Terakh, and A. E. Prosenko, *Russian Journal of Physical Chemistry*, 2006, 80(8), 1225–1230.
4. В.Р. Хайруллина, Ю.З. Акбашева, К.Р. Янгирова, А.Р. Гимадиева, А.Г. Мустафин, *Вестник Баш. Универ-та*, 2017, 22, 960-965.
5. В.Р. Хайруллина, А.Я. Герчиков, А.А. Лагунин, Ф.С. Зарудий, *Биохимия*, 2015, 80, 96-110.

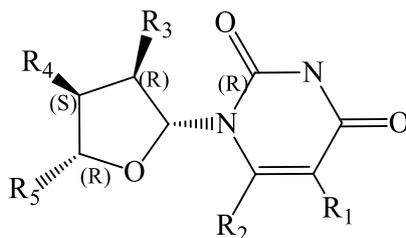
ПЕРСПЕКТИВЫ ПОИСКА ИНГИБИТОРОВ ТИМИДИНКИНАЗЫ ВИРУСА ПРОСТОГО ГЕРПЕСА ПЕРВОГО ТИПА ЧЕЛОВЕКА СРЕДИ НЕКОТОРЫХ ПЕНТАЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ УРИДИНА

В.В. Бурханова¹, В.Р. Хайруллина¹, Ю.З. Мартынова¹, А.Р. Гимадиева², А.Г. Мустафин^{1,2}

¹Башкирский государственный университет, г. Уфа, yliietta@gmail.com

²Уфимский Институт химии РАН, г. Уфа

Целью данной работы было изучение стерической комплементарности 30 пентазамещенных производных уридина с общей структурной формулой, изображенной на рисунке 1, с активным центром тимидинкиназы (ТК) вируса простого герпеса (ВПГ-1) первого типа человека, содержащихся в базе данных ChEMBL [1]. В моделировании участвовали биологически активные соединения и активные компоненты известных лекарственных препаратов, например, зидовудина, ставудина, аловудина и фторуридина. Для 28 моделируемых соединений в базе данных ChEMBL отсутствовала информация об их антивирусной активности в отношении вируса герпеса первого типа человека. Для проверки адекватности результатов молекулярного докинга дополнительно к этим соединениям в исследование включен активный компонент противогерпетического препарата – идоксуридина (ChEMBL788). Исследования проводили с использованием метода молекулярного докинга с использованием программы SeeSAR 9.2 [2-4]. В качестве модели ТК фермента из банка данных белков была выбрана цепь А макромолекулы с кодом 4OQM [4].



В ходе выполненных исследований с использованием оценочной функции Hyde [5], интегрированной в программный пакет SeeSAR 9.2, определены биоактивные конформации для всех производных уридина в активном центре ТК, установлены факторы стабилизации их положения в этом белке. Анализ результатов молекулярного докинга позволил установить, что 8 протестированных соединений, включая активный компонент противогерпетического препарата идоксуридина, являются эффективными потенциальными ингибиторами фермента ТК ВПГ-1. Теоретически предсказанные численные значения активности для этих соединений $K_i < 1 \text{ мкмоль/л}$. Следует отметить, что в этой группе потенциально эффективных противовирусных лекарственных соединений находятся активные компоненты лекарственных средств - ставудина, аловудина, 5-фторуридина и зидовудина. Факт достоверного прогноза выраженной противогерпетической активности для препарата идоксуридина свидетельствует о корректности описания активного центра и алгоритма поиска стерически комплементарных биоконформаций моделируемых соединений, реализованных в пакете программ SeeSAR9.2.

Работа выполнена при поддержке гранта №19-73-20073 Российского научного фонда.

Литература

1. <https://www.ebi.ac.uk/chembl/>.
2. <https://www.biosolveit.de/>.
3. Scheepstra M., Andrei S. A., Unver M. Y., Hirsch A., Leysen S., Ottmann C., Brunsveld L., Milroy L. G., *Angewandte Chemie*, 2017, 56(20), 5480–5484.
4. <https://www.rcsb.org/>.
5. Schneider N., Hindle S., Lange G., Klein R., Albrecht J., Briem H., Beyer K., Claußen H., Gastreich M., Lemmen C., Rarey M., *J. Computer-Aided Design.*, 2012, 26, 701 – 723.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ КЛАСТЕРНО-ПУЧКОВОЙ ТЕХНОЛОГИИ ОБРАБОТКИ ПОВЕРХНОСТИ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ КОСТНЫХ ИМПЛАНТОВ

Е.М. Марцинкевич¹, С.М. Пестов^{1,2}

¹*МИРЭА – Российский технологический университет. Г. Москва, Россия*

²*Национальный Исследовательский Ядерный Университет МИФИ. Обнинский институт атомной энергетики. НИЯУ МИФИ ИАТЭ. Г. Обнинск, Россия*

Повышение биосовместимости и остеоинтеграции костных имплантатов позволяет уменьшить срок реабилитации и снизить риск необходимости повторного хирургического вмешательства. Для повышения остеоинтеграции материала имплантата (титан, его сплавы, углеродные и полимерные материалы) требуется модификация его поверхности. Перспективным направлением является обработка поверхности материала кластерными пучками аргона, что позволяет, не внося загрязнений, создавать нанорельеф поверхности с минимальным повреждением приповерхностного слоя (см., напр., [1]).

В ходе данной работы проведены комплексные исследования образцов титана Grade4, сплава Ti6Al7Nb, наноструктурированного углерода (ОУН), полиэфирэфиркетона (ПЭЭК) до и после кластерной обработки. Варьирование размерами ($N = 1000 - 2500$), энергией кластеров аргона (управляющее напряжение 15 - 20 кВ), дозой облучения ($2 \cdot 10^{16} - 6 \cdot 10^{17}$ атом/см²) позволило подобрать режимы обработки, позволяющие наиболее эффективно достигнуть искомого результата. Для определения гидрофильно-гидрофобных свойств поверхности исследуемых материалов было проведено измерение краевых углов смачивания поверхности водой при комнатной температуре (20 °С). Среднее значение краевого угла смачивания поверхности водой снизилось у модифицированной кластерными пучками поверхности титана Grade4, сплава Ti6Al7Nb, ОУН на 13, 18 и 12 градусов соответственно.

Получены ИК-Фурье и фотоэлектронные спектры образцов (ESCALAB MK2, VG SCIENTIFIC, анод MgK α). Полученный нанорельеф поверхности исследовался методами сканирующей электронной микроскопии (FEI Quanta 3D FEG), атомно-силовой микроскопии (Интегра, НТ-МДТ). Обнаружено появление максимума значения шероховатости в зависимости от дозы облучения поверхности. Обработка изделий из сплава Ti6Al7Nb привела к меньшему значению шероховатости по сравнению с титаном марки Grade 4 (табл. 1). Для ПЭЭК удалось снизить среднюю шероховатость поверхности до 2,4-2,8 нм.

Таблица 1 - Средние значения шероховатости для поверхности образцов при выбранных режимах кластерно-пучковой обработки

Образец	Доза Ar, атомов/см ²	Sq, нм	Sa, нм	Sz, нм
Ti Grade 4	$5 \cdot 10^{16}$	8,33± 2,03	6,45± 1,51	69,52± 33,29
Ti Grade 4	$2 \cdot 10^{17}$	7,43± 2,24	5,86± 1,94	62,56± 17,02
Ti6Al7Nb	$5 \cdot 10^{16}$	6,15± 1,37	4,84± 1,21	45,55± 4,66
Ti6Al7Nb	$2 \cdot 10^{17}$	6,47± 2,45	4,87± 1,65	55,29± 30,22

Проведено исследование жизнеспособности, пролиферативной активности мезенхимных стволовых клеток при их культивировании на поверхности. Развитый профиль обработанной поверхности также может способствовать адгезии белков и, соответственно, роста клеток на модифицированной поверхности образцов. Новый способ модификации поверхности с использованием кластерно-пучковых технологий позволяет повысить биологическую активность и остеоинтеграцию имплантационных материалов без изменения химического состава поверхности.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования России. Соглашение № 14.579.21.0157. Уникальный идентификатор ПНИ RFMEFI57918X0157

[1] Yamada I. Materials processing by cluster ion beams. – Boca Raton: CRC, 2016. – 237 p.

ПОЛУЧЕНИЕ ОКСАДИАЗОЛСОДЕРЖАЩИХ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ПРОЛИФЕРАЦИИ ПЕРОКСИСОМ

Д.В. Минин^{1,2}, Д.А. Алексанов¹, С.В. Попков¹

¹Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева

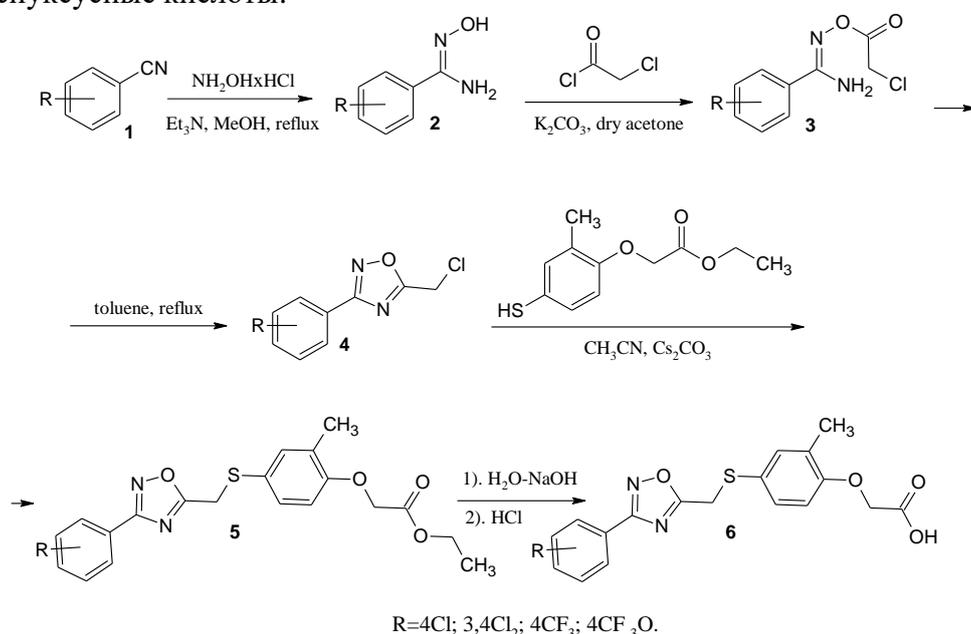
²Федеральное государственное унитарное предприятие «Научный центр «Сигнал»

minin30@mail.ru

В последнее время проблема ожирения является одной из самых глобальных в мире. Для борьбы с этим заболеванием разрабатывается большое количество лекарственных средств, среди которых находят применение агонисты рецепторов пролиферации пероксисом (PPAR) [1]. Многие агонисты PPAR, такие как эндуборол, обладают гиполипидемической и антидиабетической активностью [2].

С целью получения структурных аналогов эндуборола, были синтезированы соединения, включающие в свой состав фрагмент оксадиазола, вместо метилтиазола. Такая замена гетероциклического звена липофильной молекулы с одной стороны позволяет сравнительно повысить растворимость соединения-аналога в воде, а с другой стороны, избежать побочного гепатоканцерогенного действия.

Нами разработана пятистадийная схема синтеза из доступных целевых соединений. На первой стадии при взаимодействии замещенных бензонитрилов **1** с гидроксиламином получены соответствующие бензамидоксимы **2**, которые после конденсации на холоду с хлорацетилхлоридом были превращены в хлорацетоксибензамидины **3** с выходом до 82 %. В результате их внутримолекулярной циклоконденсации с высоким выходом до 95 % получены 5-хлорметил-3-арилоксадиазолы **4**. При их использовании в реакции *S*-алкилирования этил (4-меркапто-2-метилфенокси)ацетата получены соответствующие эфиры арилоксадиазолилметилтиофеноксиуксусных кислот **5**, которые в результате щелочного гидролиза были превращены в целевые 4-(3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-илметилтио)-2-метилфеноксиуксусные кислоты.



1. New peroxisome proliferator-activated receptor agonists: potential treatments for atherogenic dyslipidemia and non-alcoholic fatty liver disease / A. Sahebkar, G. T. Chew, G. F. Watts // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2014. – Vol. 15. № 4. – P. 493 – 503.

2. Pereira R., Gaudon C., Iglesias B., Germain P., Gronemeyer H., de Lera A. R. Synthesis of the PPAR β/δ -selective agonist GW501516 and C4-thiazole-substituted analogs // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* -2006 Vol.16, p. 49–54.

АМИНОАЛКИЛАМИДЫ ЭРЕМОМИЦИНА***Е.И. Моисеенко, А.Е. Щекотихин, Н.Э. Грамматикова****НИИНА им. Г.Ф. Гаузе, 119021, Москва, ул. Б. Пироговская, 11*

В настоящее время гликопептидный антибиотик ванкомицин является основным препаратом выбора для лечения тяжелых, устойчивых к антибиотикам бактериальных инфекций, в первую очередь вызванных метициллин-устойчивым золотистым стафилококком (MRSA). Однако использование ванкомицина в последние десятилетия привело к распространению устойчивых штаммов энтерококков и стафилококков (VRE и GRSA) [1]. Кроме того, недостатками ванкомицина являются его нефро- и ототоксичность, а также способность вызывать псевдоаллергические реакции [2]. Эремомоцин – природный гликопептидный антибиотик, проявляющий большую антибактериальную активность в отношении стафилококков и энтерококков, чем ванкомицин. Однако этот антибиотик также неактивен в отношении гликопептид-резистентных грамположительных бактерий [3].

Ряд работ, опубликованных в последние годы, показывает, что введение гидрофильных аминоалкильных групп позволяет в некоторых случаях повысить активность природных гликопептидных антибиотиков, кроме того, они могут быть в дальнейшем использованы в качестве линкера для введения гидрофобных фрагментов [4-6]. В рамках планомерных исследований полусинтетических производных эремомоцина [7,8] синтезирована серия аминоалкиламидов эремомоцина с различной длиной алкильной цепи и варьированием структуры линкерного фрагмента, и проведена оценка их антимикробной активности.

Изучение антибактериальных свойств новых амидов эремомоцина показало, что введение аминоалкильного фрагмента потенцирует антибактериальное действие этого антибиотика. Все новые производные имеют более высокую, чем ванкомицин, активность в отношении как чувствительных, так и устойчивых к гликопептидам штаммов бактерий. Изучая связь структура-активность, можно отметить общее снижение активности аминоалкиламидов эремомоцина при увеличении длины цепи в остатке карбоксиамида. Метилирование терминальной аминогруппы также приводит к небольшому снижению активности, а замещение атома углерода в вводимой цепи на эфирную группу слабо влияет на активность антибиотика.

Таким образом, найдено новое направление в модификации эремомоцина, позволяющее улучшить антимикробную активность его производных. Аминоалкиламиды, показавшие наибольшую антимикробную активность, перспективны для исследования их противомикробной эффективности на моделях *in vivo*. Кроме того, они могут стать молекулярной основой для дальнейшей оптимизации структуры и поиска новых полусинтетических гликопептидов, обладающих улучшенными фармакологическими свойствами.

Химическая часть исследований выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 19-33-90218, Моисеенко Е.И.).

Литература

1. M. J. G. T. Vehreschild et al., *Infection* **2019**, 47, 7.
2. F. R. Bruniera et al., *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **2015**, 19, 694.
3. G. F. Gauze et al., *Antibiot. Med. Biotekhnol.* **1987**, 32, 571.
4. E. N. Olsufyeva et al., *Drug Des. Devel. Ther.* **2018**, 12, 2875.
5. Z. C. Wu, N. A. Isley, D. L. Boger, *ACS Infect. Dis.* **2018**, 4, 1468.
6. Z. C. Wu, N. A. Isley, A. Okano, W. J. Weiss, D. L. Boger, *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 1365.
7. E. I. Moiseenko, N. E. Grammatikova, A. E. Shchekotikhin, *Macroheterocycles* **2019**, 12, 98.
8. E. I. Moiseenko, N. E. Grammatikova, A. E. Shchekotikhin, *Macroheterocycles* **2020**, в печати.

РЕАКЦИЯ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ ВОДОРОДА (S_N^H) В АЗИНАХ и АЗИН-N-ОКСИДАХ – ЭФФЕКТИВНЫЙ ПОДХОД ДЛЯ СИНТЕЗА НОВЫХ МЕЗО-ЗАМЕЩЕННЫХ АЗАГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ КАЛИКС[4]АРЕНОВ

Т.Д. Мосеев,¹ М.В. Вараксин,^{1,2} И.А. Лавринченко,¹ В.Н. Чарушин,^{1,2} О.Н. Чупахин^{1,2}

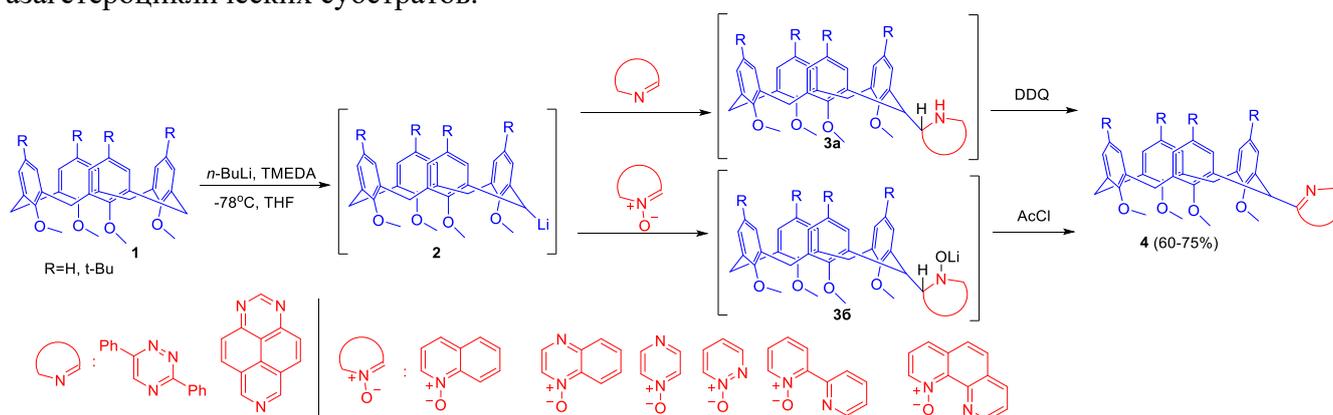
¹ Уральский федеральный университет им. первого президента России Б.Н. Ельцина, 620002 Россия, Екатеринбург, ул. Мира, 19;

² Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского, 620041 Россия, Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 22

E-mail: m.v.varaksin@urfu.ru

Каликс[4]арены представляют собой особый класс макрогетероциклических соединений, обладающие свойствами селективной экстракции катионов металлов. Кроме этого, данные молекулы находят своё применение в области катализа, хемосенсорики, материалов для нелинейной оптики и биологически активных веществ.

Разрабатываемые подходы к получению функционально замещенных каликс[4]аренов должны соответствовать базовым принципам зеленой химии, в частности, использование экологичных растворителей, минимизация энергетических ресурсов и др. Одним из таких методов, не требующих катализа переходными металлами, являются реакции нуклеофильного замещения водорода (S_N^H), которые успешно применяется для прямой функционализации азагетероциклических субстратов.



Новые каликс[4]арены, содержащие азинильные фрагменты в мезо-положении, были получены путем нуклеофильного замещения водорода в азинах или азин-N-оксидах. Так, на первом этапе под действием *n*-BuLi, TMEDA образуется литийпроизводное **2** из каликс[4]арена **1**. Далее интермедиат **2** атакует С-Н связь азина или азин-N-оксида с получением неустойчивых аддуктов **3a** и **3b**, которые могут быть переведены в продукты реакции **4** либо по механизму присоединения-окисления (S_N^H AO) окислением DDQ в случае азинов, либо по механизму присоединения-отщепления (S_N^H AE) посредством элиминирования легко уходящих групп под действием AcCl. В результате было получено 8 соединений мезо-замещенных азин-содержащих каликс[4]аренов **3** с выходами 60-75%.

Исследование проводилось при финансовой поддержке Совета по грантам при Президенте РФ для государственной поддержки молодых российских ученых в соответствии с исследовательским проектом № МК-1196.2020.3

1. Varaksin M.V., Utepova I.A., Charushin V.N., Chupakhin O.N. // *Macroheterocycles*. 2013. Vol. 6 (4). P. 308-314.
2. Varaksin M.V., Utepova I.A., Khlamkin K.A., Charushin V.N., Chupakhin O.N. // *Russian Chemical Bulletin, International Edition*. 2015. Vol. 64 (5). P. 1093—1096.

НЕКАЛИЗИРУЕМЫЕ ПЕРЕХОДНЫМИ МЕТАЛЛАМИ С-Н/С-N СОЧЕТАНИЯ ФЕНОЛОВ с ИМИДАЗОЛ-N-ОКСИДАМИ в СИНТЕЗЕ НОВЫХ АЗАГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНОЛОВ

Е.А. Никифоров,¹ Т.Д. Мосеев,¹ М.В. Вараксин,^{1,2} В.Н. Чарушин,^{1,2} О.Н. Чупахин^{1,2}

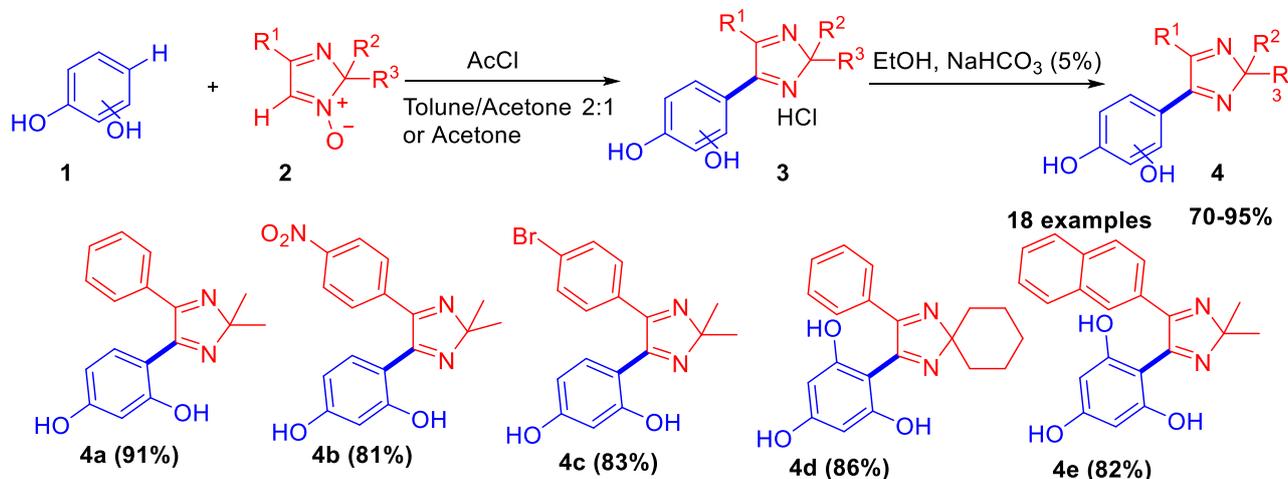
¹ *Уральский федеральный университет им. первого президента России Б.Н. Ельцина, 620002 Россия, Екатеринбург, ул. Мира, 19*

² *Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского, 620041 Россия, Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 22*

E-mail: m.v.varaksin@urfu.ru

Фенолы являются часто встречающимся структурным фрагментом в соединениях, проявляющих противовирусную, противораковую, иммуномодулирующую и антирадикальную активность. Производные фенолов применяются в области новых функциональных материалов в качестве катализаторов, полимеров и жидких кристаллов. При этом особый интерес представляют молекулы, в которых структурный фрагмент фенола напрямую соединен с азагетероциклическим субстратом.

Таким образом, синтез азагетероциклических производных фенолов является актуальной задачей в современном органическом синтезе. При этом разрабатываемые подходы должны соответствовать базовым принципам зеленой химии, в частности, использование экологичных растворителей, минимизация энергетических ресурсов, отказ от использования защитных групп и др. Одним из таких подходов, не требующих катализа переходными металлами и защитных групп, является реакция нуклеофильного замещения водорода (S_N^H), которая успешно применяется для прямой функционализации ароматических и неароматических (аза)гетероциклических субстратов.



Новые фенолы, модифицированные фрагментом имидазола, были получены путем нуклеофильного замещения водорода в имидазол-N-оксидах. При действии ацетилхлорида на имидазол-N-оксид **2** образуется активированная форма имидазол-N-оксида [1], способная к нуклеофильной функционализации фенолами. В дальнейшем при элиминировании уксусной кислоты образуются имидазолильные производные фенолов в виде гидрохлоридов **3**. Полученные гидрохлоридные производные могут быть переведены в соответствующие им основания **4** путем действия спиртового раствора гидрокарбоната натрия. В результате было получено 18 новых азагетероциклических производных фенолов с выходами 70-95%.

Исследование проводилось при финансовой поддержке Российского научного фонда в рамках проекта № 20-43-01004.

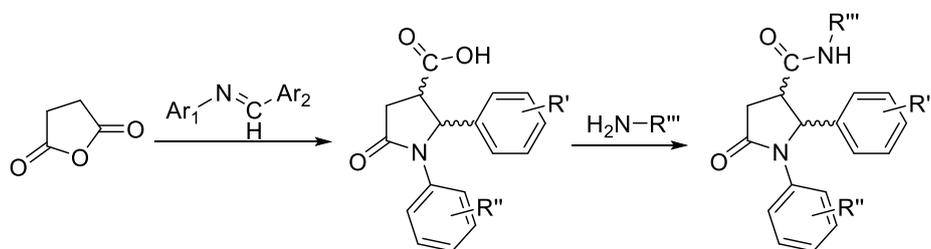
[1] Varaksin M., Moseev T., Charushin V., Chupakhin O., Trofimov B. // *Org. Biomol. Chem.* 2017. Vol. 15. P. 8280-8284.

ПОЛУЧЕНИЕ РЯДА ОПТИЧЕСКИ ЧИСТЫХ ИНГИБИТОРОВ БЕЛОК-БЕЛКОВОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ MDM2-P53

Д.С. Новикова, С.В. Ворона, В.Г. Трибулович

НИИЛ «Молекулярная фармакология», Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский пр., 26

Поиск и разработка новых эффективных и безопасных ингибиторов белок-белкового взаимодействия MDM2-p53 является одним из актуальных направлений медицинской химии противоопухолевых агентов. Ранее нами была выявлена новая серия активных соединений на основе 1,5-дифенил пирролидинового скелета [1]. Основной особенностью данного класса структур является возможность получения четырех изомеров в рамках одной синтетической схемы. Показано, что преобладающие *транс*-изомеры могут быть выделены кристаллизацией на стадии кислот Кастаньоли-Кушмана, тогда как минорные *цис*-изомеры требуют хроматографического выделения с использованием обращенно-фазного носителя или дериватизации с последующим разделением на немодифицированном силикагеле.



Для расширения серии с целью выявления более активных и селективных структур был использован ряд аминов, показавших более высокие значения оценочных параметров при моделировании активности *in silico* с использованием расчетной модели белка MDM2. В случае использования хиральных аминов, образующаяся диастереомерная пара амидов кислот Кастаньоли-Кушмана обладает различающимися физико-химическими характеристиками и может быть с легкостью разделена на нормально-фазном силикагеле в препаративных количествах. При этом более существенные различия наблюдаются в случае пары *транс*-изомеров, тогда как различия между *цис*-изомерами менее выражены. При использовании ахиральных аминов на заключительной стадии синтеза активных соединений, разделение оптических изомеров проводили путем промежуточной дериватизацией хиральными спиртами с последующим гидролизом оптически чистых диастереомеров сложных эфиров.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (проект № 16-13-10358).

[1] M. Krasavin, M. Gureyev, D. Dar'in, O. Bakulina, M. Chizhova, A. Lepikhina, D. Novikova, T. Grigoreva, G. Ivanov, A. Zhumagalieva, A. V. Garabadzhiu, and V. G. Tribulovich, *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, 26(9), 2651-2673.

СИНТЕЗ НОВЫХ АМИДОВ 4-МЕТИЛ(БЕНЗИЛ)ТИЕНО[3.2-В]ПИРРОЛ-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

З.Ф. Нуриахметова¹, Г.Н. Стрижов², С.А.Торосян¹, Ф.А. Гималова¹

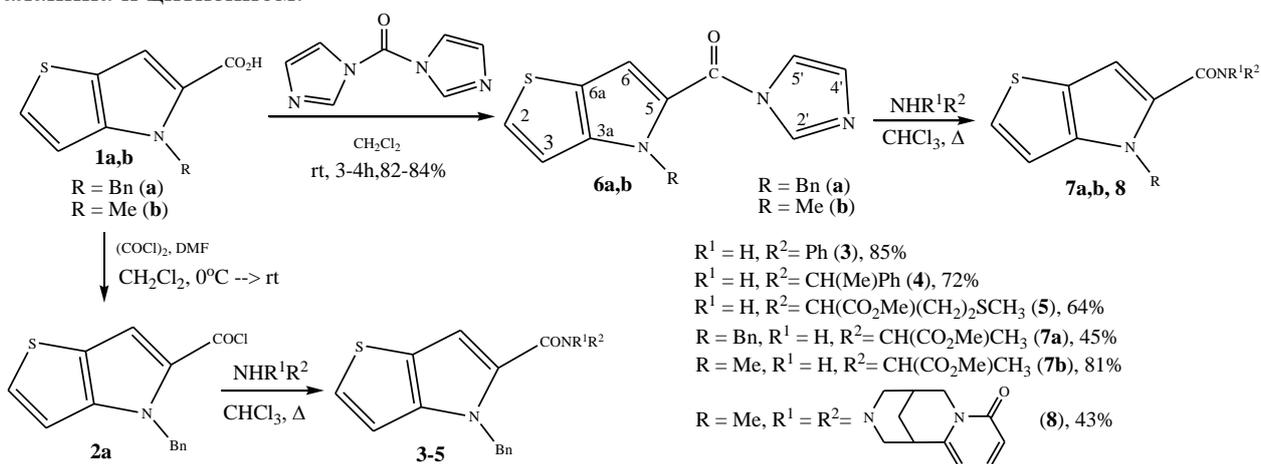
¹Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, 450054, Уфа, пр. Октября, 71; e-mail: fangim@anrb.ru

²Башкирский государственный университет, инженерный факультет, Уфа, Мингажева, 100.

Остов тиено[3.2-в]пирролкарбоксамидов входит в структуру многих биоактивных соединений, среди которых найдены высокоактивные ингибиторы альфавирусов (СНІKV) [1], ингибиторы репликации нейротропных альфавирусов западного лошадиного энцефалита [2], ингибиторы специфической лизин-деметилазы в гистонах (KDMI) [3], аллостерические "finger-loop" типа ингибиторы фермента NS5В полимеразы вируса гепатита С [4].

В синтезе целевых амидов исходили из N-замещенных тиенопирролкарбоновых кислот **1a,b** [5]. Кислоту **1a** превратили в хлорангидрид **2a**, который вводили в реакцию с анилином или ε-(+)-α-метилбензиламином в CHCl₃ с получением соединений **3, 4**. Для получения амида **5** с метиловым эфиром L-метионина, гидрохлорид последнего предварительно перемешивали в пиридине, потом к этой смеси при 0°C добавляли раствор хлорангидрида **2a** в CHCl₃.

Амиды **7a,b** и **8** были получены предварительной активацией карбоксильной группы кислот **1a,b** в виде ацилимидазолов **6a,b** [5] и последующей их реакцией с метиловым эфиром D-аланина и цитизинном.



Таким образом, в данной работе мы, исходя из 4-метил- и 4-бензилпроизводных 4Н-тиено[3.2-в]пирролкарбоновых кислот, разработали синтезы фармакологически перспективных карбоксамидов **3-5** и **7,8**.

Работа выполнена по теме № АААА-А20-120012090021-4 госзадания и при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 19-33-90113).

Литература

- Ching K.-Ch., Kam Y.-W., Merits A., Ng L.F.P., Chai C.L.L. *J. Med. Chem.*, 2015, 58, 9196.
- Sindac J.A., Yestrepky B.D., Barraza S.J., Bolduc K.L., Blakely P.K., Keep R.F., Irani D.N., Miller D.J., Larsen S.D. *J. Med. Chem.*, 2012, 55(7), 3535.
- Vianello P., Sartori L., Amigoni F., Cappa A., Fagá G., Fattori R., Legnaghi E., Ciossani G., Mattevi A., Meroni G., Moretti L., Cecatiello V., Pasqualato S., Romussi A., Thaler F., Trifiró P., Botrugno O.A., Villa M., Dessanti P., Minucci S., Vultaggio S., Zagarrí E., Varasi M., Mercurio C. *J. Med. Chem.*, 2017, 60, 1693.
- Martin Hernando J.I., Ontoria J.M., Malancona S., Attenti B., Fiore F., Bonelli F., Koch U., Di Marco S., Colarusso S., Ponzi S., Gennari N., Vignetti S.E., Rico Ferreira M.d.R., Habermann J., Rowley M., Narjes F. *ChemMedChem.*, 2009, 4, 1695.
- Torosyan S.A., Nuriakhmetova Z.F., Zagitov V.V., Gimalova F.A., Miftakhov M.S. *Chem. Heterocyclic Compd.*, 2018, 54(8), 819.

СИНТЕЗ НИТРОНОВ НА ОСНОВЕ ПЕНТАЦИКЛИЧЕСКИХ ТРИТЕРПЕНОИДОВ ЛУПАНОВОГО РЯДА

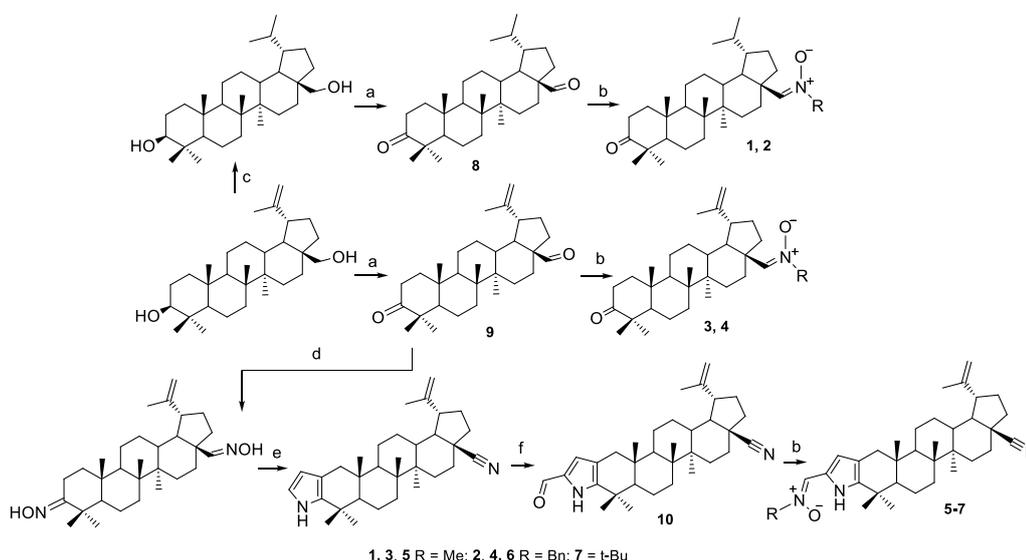
Н.Г. Комиссарова¹, А.В. Орлов¹, Г.Х. Игибаева², М.С. Юнусов¹

¹Уфимский Институт химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН
adler_orel@mail.ru

²Уфимский государственный нефтяной технический университет,
Институт экономики и сервиса

Нативные пентациклические тритерпеноиды лупанового ряда и их синтетические производные являются сильными антиоксидантами, действие которых заключается в активации ферментативной системы, снижающей уровень окислительного стресса, приводящего к различным патологическим состояниям организма [1]. Нитроны - "ловушки радикалов" относятся к антиоксидантам прямого действия, оказывая влияние на все звенья свободно радикального окисления. В последние годы нитроны рассматривают как фармакологические средства против заболеваний, связанных с образованием активных форм кислорода, таких как ишемический инсульт, повреждение почек, рак, нейродегенеративные и другие возрастные заболевания [2]. Введение нитронной функции в структуру тритерпеноида может привести к усилению антиоксидантной активности, которая, по-видимому, является важной составляющей биологической активности этих соединений. Сведения о нитронах на основе пентациклических тритерпеноидов различных структурных типов в литературе отсутствуют.

В данной работе нами синтезированы производные тритерпеноидов, содержащие нитронную функцию в положении С-28 тритерпеноида или в пиррольном цикле, конденсированном с кольцом А. Нитроны **1-7** получены конденсацией соответствующих альдегидов - бетулонового **8**, дигидробетулонового **9** и С-5-формилпиррола **10** с коммерчески доступными гидрохлоридами метил-, бензил- или *трет*-бутилгидроксиламинов с выходами 40-60%



a. PCC, CH₂Cl₂; b. RNHOH·HCl, CH₂Cl₂, Et₃N, Na₂SO₄; c. Ni-Raney, H₂, EtOH; d. NH₂OH·HCl, Py, MeOH; e. C₂H₂, KOH-DMSO; f. DMFA, (COCl)₂, CH₂Cl₂

Работа выполнена по теме № АААА-А20-120012090026-9 госзадания при финансовой поддержке программы фундаментальных исследований президиума РАН № 14.4

[1] M. H. Ghante et al. J. Pharmacopuncture, 2019, 22 (2), P. 055-067.

[2] C. Olivera et al. 2018, 38 (4), P. 1159-1187.

ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНАЗОЛИНА, ИНДУЦИРУЮЩИЕ ФЕРРОПТОЗ

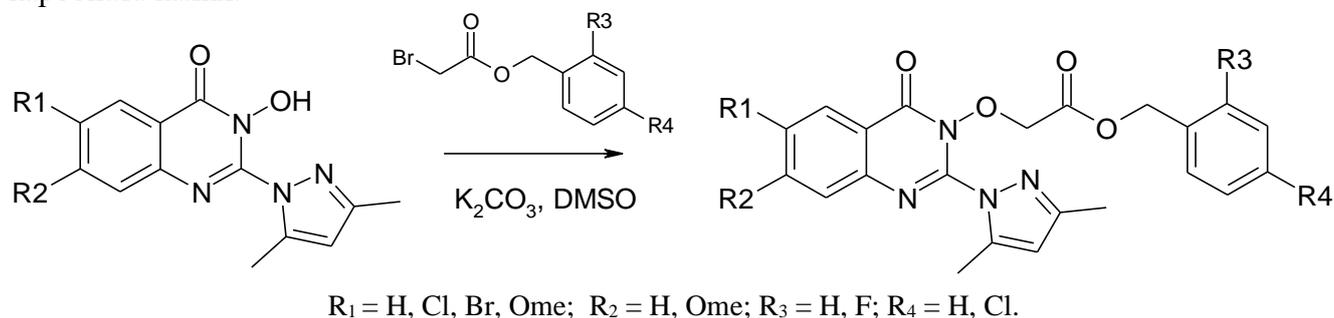
А.А.Вартанян¹, В.Н.Осипов,^{1,2} Д.А.Хоченков¹, Д.В.Гусев¹,
Л.М.Борисова¹

¹НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина Минздрава России, 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе д. 23

²АО «Фарм-Синтез», 121357, Москва, ул. Вере́йская, 29, стр. 134,
e-mail: ovn65@yandex.ru

Ферроптоз – железо-зависимая гибель клетки, открывает новые возможности повышения эффективности противоопухолевой терапии [1]. Общепринятым является тезис, что одной из основных причин клинического прогрессирования опухоли на фоне лечения является резистентность к терапии. Достигнуть реактивации апоптоза в резистентных клетках практически невозможно. Индукторы ферроптоза способны индуцировать гибель резистентных к терапии опухолевых клеток. Препарат, индуцирующий ферроптоз в опухолевых клетках, до сих пор не зарегистрирован ни в России, ни в какой другой стране. На наш взгляд, индуктор ферроптоза мог бы стать завтрашним днем онкологии [2].

Известный индуктор ферроптоза – эрастин, содержит в молекуле структурный фрагмент хиназолина, который очевидно важен для проявления такого типа активности. В настоящем исследовании разработан способ получения и проведён синтез аналогов эрастина, изучена их биологическая активность. Целевые соединения получали алкилированием производных 3-гидрокси-2-(3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)хиназолин-4(3H)-онов [3] бензиловыми эфирами 2-бромуксусной кислоты в диметилсульфоксиде, при комнатной температуре в присутствии карбоната калия.



Исследовано влияние синтезированных соединений на их способность индуцировать ферроптоз *in vitro*. Уровень перекисного окисления липидов, являющийся критерием интенсивности ферроптоза, в клетках метастатической меланомы и в клетках рака толстой кишки, индуцируемой тестируемыми соединениями при концентрации 10 мкм, приближался к контрольным значениям интенсивности флуоресценции, наблюдаемой при индукции ферроптоза 10 мкм эрастина. Одно из исследованных соединений на 25 % превышало уровень перекисного окисления липидов, индуцированного эрастином. Мы предполагаем, что это соединение может стать потенциальным противоопухолевым агентом для лечения метастатической меланомы и рака толстой кишки.

Литература

1. Dixon S. J. *Cell*, 2012, **149**(5), 1060.
2. Вартанян А. А. *Российский биотерапевтический журнал*, 2017, **16**, 14.
3. Хохлов П. С., Осипов В. Н. Патент RU2451683, 2012.

АНТИРАДИКАЛЬНАЯ И СОД-ПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2Н-ПИРАН(ХРОМЕН)-2-ОНОВ

В.П. Осипова¹, М.А. Половинкина², А.Д. Осипова², О.В. Федотова³

¹Южный научный центр РАН, г. Ростов-на-Дону, Россия

²Астраханский государственный технический университет, г. Астрахань, Россия

³Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени

Н. Г. Чернышевского, г. Саратов, Россия

В результате увеличения образования активных форм кислорода (АФК) и снижения антиоксидантных защитных механизмов организма наблюдается развитие окислительного стресса, которое приводит к «неспецифическому» повреждению важных макромолекул (ДНК, белки и липиды). Одной из самых токсичных АФК является супероксид анион-радикал ($O_2^{\cdot-}$), поэтому соединения, которые могут взаимодействовать с $O_2^{\cdot-}$, являются потенциальными антиоксидантами, способными ингибировать развитие цепных радикальных процессов, уменьшая последствия окислительного стресса. Известно, что производные 2Н-пиран(хромен)-2-онового ряда могут выступать эффективными ингибиторами окислительного стресса и воспалительных процессов, в связи с этим синтез и исследование биологической активности новых представителей данного ряда представляет научный интерес. В работе исследована антирадикальная и СОД-протекторная активность производных 2Н-пиран(хромен)-2-онового ряда (**1-6**) в отношении $O_2^{\cdot-}$, образующегося в ферментативной системе при восстановлении нитросинего тетразолия (NBT-тест), в модельной системе хиноидного окисления адреналина без и в присутствии биопрепарата (гомогенат печени бестера).

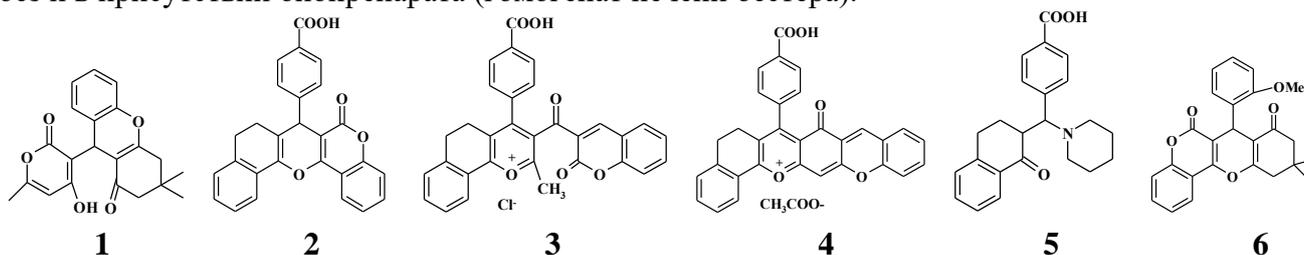


Таблица Параметры активности соединений **1-6** в отношении $O_2^{\cdot-}$

Соединение	NBT. % ингибирования	$O_2^{\cdot-}$ (система аутоокисления адреналина), % ингибирования	СОД-протекторная активность, % ингибирования
1	-41.7 ± 0.07	37.8 ± 0.03	44.5 ± 0.10
2	56.9 ± 0.05	31.5 ± 0.05	25.4 ± 0.02
3	77.1 ± 0.10	-110.6 ± 0.12	-28.2 ± 0.03
4	30.5 ± 0.04	-0.5 ± 0.01	51.7 ± 0.11
5	79.8 ± 0.11	-44.7 ± 0.08	14.4 ± 0.05
6	-61.7 ± 0.08	16.1 ± 0.06	38.3 ± 0.09

По результатам NBT-теста соединения **2-5** проявляют антирадикальную активность в отношении $O_2^{\cdot-}$ (табл.), что объясняется наличием в их структуре карбоксильной группы, в отличие от соединений **1** и **6**, для которых установлена прооксидантная активность. Наибольшая ингибирующая активность выявлена для соединений **3** и **5**. В условиях аутоокисления адреналина в щелочной среде обнаружена антирадикальная активность соединений **1, 2, 6** и прооксидантная соединений **3-5**, добавка которых приводит к увеличению скорости образования $O_2^{\cdot-}$. СОД-протекторную активность печени бестера повышают все соединения, кроме **3**, при этом наибольшая эффективность поглощения $O_2^{\cdot-}$ в присутствии биопрепарата выявлена для соединения **4**. Таким образом, изучена антирадикальная и СОД-протекторная активность новых производных 2Н-пиран(хромен)-2-онового ряда и установлена поглощающая активность соединения **2** в отношении $O_2^{\cdot-}$ на всех исследуемых модельных системах.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 20-03-00446.

ОСОБЕННОСТИ РАСТВОРЕНИЯ β -СИТОСТЕРИНА В РАСТИТЕЛЬНЫХ МАСЛАХ

О.В. Павлова¹, П.А. Павлов¹, А.В. Калистратова¹, А.Б. Радбиль², Е.Н. Офицеров¹

¹ *ФГБОУ ВПО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева»,
Миусская пл., 9. Г. Москва, 125047, Россия. E-mail: ofitser@mail.ru*

² *ООО «НВФ Лесма», Московское шоссе, 85, г. Нижний Новгород, 603079, Россия*

Фитостеролы – биологически активные соединения многих масел. Выполняют функцию стабилизации фосфолипидных бислоев в мембранах, понижают уровень холестерина, оказывают противовоспалительное, иммуномодулирующее и противоопухолевое действие. Основными стеролами растений являются β -ситостерин (максимальное содержание до 540 мг в кукурузном, до 735 мг в масле из рисовых отрубей), кампестерол (до 270 мг в рапсовом), стигмастерол (до 130 мг в масле из рисовых отрубей), брассикастерол (до 140 мг в рапсовом масле) и Δ^5 -авенастерол (до 100 мг на 100 г в кунжутном). Благодаря своим функциям фитостеролы широко используются в косметической, фармацевтической и пищевой промышленности [1, 2]. При употреблении фитостеролов с пищей значительно снижается уровень общего холестерина и липопротеидов низкой плотности. Эти свойства делают их интересными с точки зрения профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Однако все они плохо растворяются в маслах и в воде, и как следствие, имеют низкую усвояемость в организме, что требует дополнительного введения их в продукты. Известно, что сквален стабилизирует образование наноассоциатов известной природы [3], формирование которых возможны и в случае фитостеролинов. В связи с этим мы предположили, что в растительных маслах должна наблюдаться корреляция между концентрацией сквалена и фитостеролинов. Для подтверждения этого нами были предприняты попытки растворения β -ситостерина до насыщения в различных маслах (амарантовое, рафинированное подсолнечное, рапсовое, кедровое, рыжиковое, горчичное, масло зародышей пшеницы). Полученные данные приведены в таблице.

Результаты свидетельствуют в пользу высказанного предположения, однако, как показывает отдельный опыт, β -ситостерин не растворяется в сквалене, следовательно, причина повышенного содержания стеролов в масле заключается не в высоких концентрациях сквалена, а в больших концентрациях фосфолипидов, что и было подтверждено экспериментально, на примере использования масла амаранта с уменьшенным количеством фосфолипидов за счет гидратации масла. Растворение ситостерина снизилось в 1,5 раза.

Таким образом, для эффективного использования фитостеролов в качестве БАД, целесообразно применять смеси на основе масла с высоким содержанием сквалена, в качестве такого масла подходит масло амаранта, и введенным дополнительно β -ситостерином.

Литература

[1]. Saeidnia S. et al. The story of beta-sitosterol-a review // Eur. Journal of Medicinal Plants. – 2014. – P. 590-609. [2]. Yang R. et al. Phytosterol Contents of Edible Oils and Their Contributions to Estimated Phytosterol Intake in the Chinese Diet. // Foods – 2019 – V. 8 – P. 334 – 363. [3]. Калистратова А.В., Телешев А.Т., Офицеров Е.Н. Надмолекулярные комплексы сквалена в реакции электрофильного присоединения // Бутлеровские сообщения. – 2014. – Т. 39. – Вып. 10. – С. 121–126.

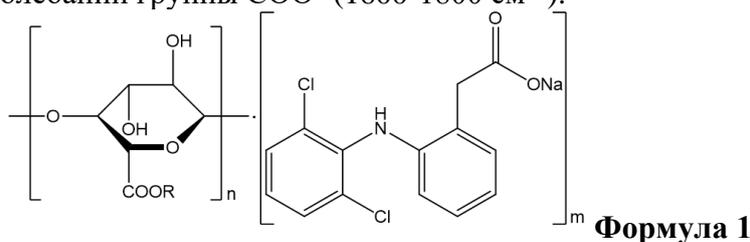
СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МОЛЕКУЛЯРНОГО КОМПЛЕКСА ПЕКТИНА С ДИКЛОФЕНАКОМ

А.А. Парфенов¹, Е.В. Чекунков¹, А.Б. Выштакалюк^{1,2}, С.Т. Минзанова¹, О.А. Ленина¹, Л.Ф. Гумарова¹, Д.Ф. Абрамова¹, Г.П. Беляев¹, Л.Р. Хасанишина¹, К.Н. Бушмелева¹, Л.Г. Миронова¹, В.В. Зобов^{1,2}

¹ Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН; ² Казанский (Приволжский) Федеральный университет

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) в настоящее время являются наиболее часто и широко применяемыми препаратами в мире. Однако частое их потребление приводит к проявлению ряда побочных эффектов, среди которых наиболее распространенным является негативное воздействие на желудочно-кишечный тракт. В связи с этим, наряду с разработкой новых НПВС, актуальными являются исследования, направленные на снижение токсичности и побочных эффектов известных НПВС. Целью настоящего исследования был синтез и первичная оценка биологических свойств (токсичности, противовоспалительного эффекта) молекулярного комплекса пектина с известным НПВС Диклофенаком.

Для синтеза комплекса к 2% водному раствору пектина добавляли 1.05% раствор Диклофенака в 60% водном этаноле и проводили синтез на магнитной мешалке при температуре 60 °С в течение 2 часов при постоянном перемешивании. Затем готовый комплекс из раствора осаждали этанолом и полученный осадок высушивали. Образование комплекса (Формула 1) было доказано методом ИК-спектроскопии по состоянию карбоксильных групп в области валентных колебаний группы COO^- ($1600\text{-}1800\text{ см}^{-1}$).



Среди биологических свойств молекулярного комплекса пектина с Диклофенаком была исследована острая токсичность при пероральном введении, ulcerогенное действие на желудок, а также противовоспалительные свойства в сравнении с Диклофенаком. Для оценки противовоспалительного действия изучали влияние веществ на выраженность каррагинанового отека на плетизмометре Ugo Basile и уровень болевой чувствительности в тесте «горячая пластина» на приборе Hotplate 602000 (TSE-Systems) при температуре пластины 55 °С. Кроме того, воспалительную реакцию организма животных оценивали по показателям крови – общему количеству лейкоцитов и их субпопуляций, которые определяли на автоматическом анализаторе Mythic 18Vet и скорости оседания эритроцитов (СОЭ), определяемой по методу Панченкова.

В результате исследования было выявлено отсутствие токсичности молекулярного комплекса пектина с Диклофенаком в дозе 3125.5 мг/кг, эквимолярной токсичной дозе (ЛД₁₀₀) Диклофенака 500 мг/кг. При ежедневном 10-кратном введении комплекса в дозе 31.25 мг/кг выявлены существенно менее выраженные по сравнению с эквимолярной дозой Диклофенака 5 мг/кг признаки раздражающего (ulcerогенного) действия на желудок, такие как гиперемия, усиление звездчатого рисунка, эрозии. Противоотечный эффект комплекса на ранних сроках (через 2 часа после введения препарата) был сопоставим с эффектом препарата Диклофенак, а через 5 ч значительно снижался. Обезболивающий эффект комплекс проявлял лишь в дозе 61.5 мг/кг, а Диклофенак – в обеих исследованных дозах 5 и 10 мг/кг. Применение комплекса способствовало нормализации показателей крови на фоне каррагинан-индуцированного отека.

Таким образом, в результате исследования выявлено существенное снижение токсичности и побочных эффектов комплекса пектина с Диклофенаком по сравнению с исходным препаратом.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 18-013-01177.

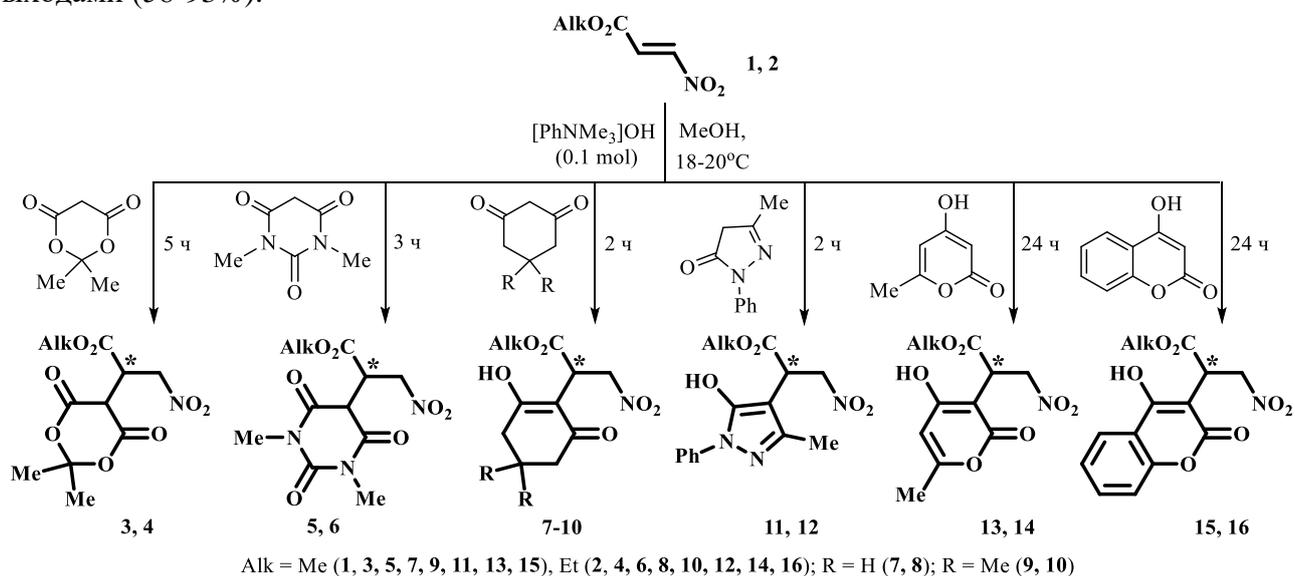
ПРЕДСКАЗАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ АДДУКТОВ РЕАКЦИИ АЛКИЛ-3-НИТРОАКРИЛАТОВ С СН-КИСЛОТАМИ

В.В. Пелинко, Р.И. Байчурун, И.С. Адюков, С.В. Макаренко

*Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена,
191186, Россия, Санкт-Петербург, наб. р. Мойки, 48; kohrgpu@yandex.ru*

Алкил-3-нитроакрилаты, содержащие в своей структуре высокоэлектрофильную кратную С=С связь, широко используются в качестве акцепторов Михаэля [1, 2], в том числе в реакциях с представителями СН-кислот [3].

В результате изученного нами взаимодействия алкил-3-нитроакрилатов **1, 2** с широким рядом циклических СН-кислот – 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионом, 1,3-диметилпиримидин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трионом, циклогексан-1,3-дионом, 5,5-диметилциклогексан-1,3-дионом, 5-метил-2-фенил-2,4-дигидро-3*H*-пирозол-3-оном, 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-оном, 4-гидрокси-2*H*-хромен-2-оном в присутствии катализатора Родионова (спиртового раствора гидроксида триметилфениламмония [4]) получены аддукты Михаэля **3-16** с хорошими выходами (58-93%).



Для синтезированных аддуктов **3-16** нами проведены расчеты возможной биологической активности, с использованием on-line версии программы PASS [5]. Оказалось, что полученные продукты с большой вероятностью, могут обладать противоэпиземными свойствами, а также выступать в качестве ингибиторов убихинол-цитохром-с редуктазы – комплекса переноса электронов дыхательной цепи [6].

В целом, на основе коммерчески доступных исходных реагентов – алкил-3-нитроакрилатов и циклических СН-кислот – получены аддукты Михаэля, которые можно рассматривать в качестве перспективных объектов для практического изучения биологической активности.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 18-33-01017).

Литература

- [1] Ballini R., Gabrielli S., Palmieri A. *Curr. Org. Chem.* **2010**, *14*, 65.
- [2] Gabrielli S., Chiurchiù E., Palmieri A. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 4630.
- [3] Anderson J.C., Kalogirou A.S., Tizzard G.J. *Tetrahedron.* **2014**, *70*, 9337.
- [4] Родионов В.М., Ярцева Н.Г. *Изв. АН СССР.* **1948**, 251.
- [5] <http://www.way2drug.com/PASSOnline/>
- [6] Kuznetsova S. S., Azarkina N. V., Vygodina T. V., et al. *Biochemistry.* **2005**, *70*, 128.

СИНТЕЗ И ПЕРЕГРУППИРОВКА *N*-ОКСИДОВ ОКСАЗОЛОВ

А.Г. Подрезова, В.С. Митянов

Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия

N-оксиды оксазолов вызывают большой интерес в связи с их применением в качестве ценных «билдинг-блоков» в синтезе соединений с широким спектром биологической активности.

Основным методом синтеза *N*-оксидов оксазолов является конденсация монооксимов α -дикетонных с альдегидами в присутствии хлороводорода в этилацетате. Как правило процесс проводят, пропуская ток сухого хлороводорода через реакционную массу. Нами было показано, что реакция может быть проведена с тем же успехом в коммерчески доступном растворе 4М HCl в диоксане.

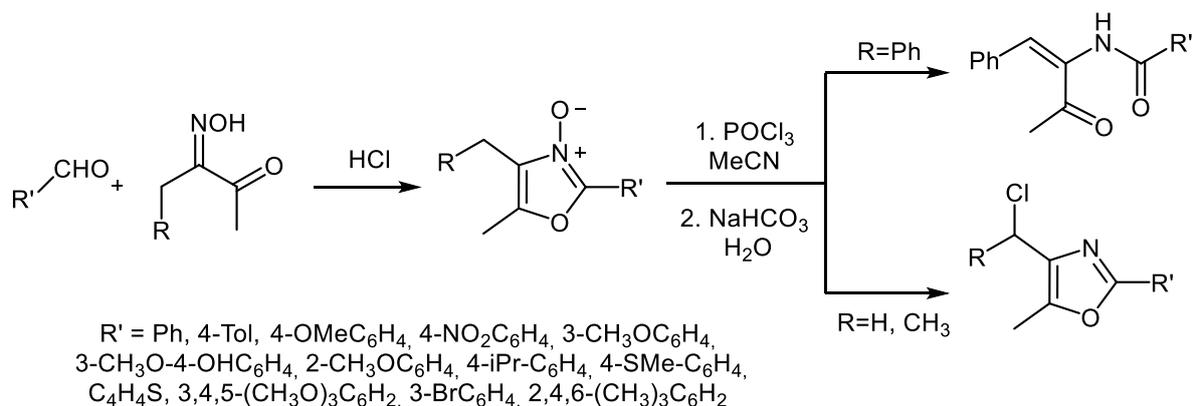


Схема 1. Конденсация монооксимов α -дикетонных с альдегидами

Наибольший интерес представляют реакции *N*-оксидов 4-метилоксазолов с POCl_3 , SOCl_2 или As_2O_3 в результате которых образуются 4-хлорметил или 4-ацетоксиметилоксазолы соответственно. В литературе нет примеров перегруппировки *N*-оксидов оксазолов, содержащих в 4 положении оксазольного кольца заместители отличные от метильной группы и механизм данной реакции достоверно не был установлен.

Для систематического исследования перегруппировки в данной работе нами был синтезирован ряд новых *N*-оксидов оксазолов, содержащих различные заместители в 4 и 2 положениях оксазольного кольца.

При проведении реакции дезоксихлорирования на полученном ряде соединений мы обнаружили, что реакция протекает с образованием *N*-(3-оксо-1-фенилбут-1-ен-2-ил) бензамидов, если в четвертом положении находится бензильный заместитель, в случае алкильных заместителей в качестве продуктов были получены соответствующие хлорпроизводные.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНГИБИТОРОВ СТАФИЛОКОККОВОЙ СОРТАЗЫ А

Е.М. Полякова¹, С.А. Божкова¹, Е.М. Гордина¹, М.Н. Соколов², К.В. Кудрявцев²

¹ФГБУ «Национальный медицинский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

²ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ул. Большая Пироговская 9Ас1, 119435, Москва, Россия; e-mail: konstantin@kudryavtsev.ru

Сортаза А (StrA) представляет собой мембранный фермент, ответственный за закрепление факторов патогенности на поверхности клеточной стенки грамположительных бактерий, в том числе стафилококков, и играет значительную роль в патогенезе инфекций, вызванных данными патогенами. Закрепленные протеины отвечают за адгезию, колонизацию, уклонение от механизмов врожденной и адаптивной иммунной защиты. Таким образом, ингибирование StrA позволяет предотвратить ряд патогенных процессов, в частности адгезию, и не допустить развитие инфекции. В настоящее время существует несколько групп химических соединений, подавляющих активность стафилококковой StrA, однако не все вещества обладают достаточной эффективностью и необходим разработку новых активных ингибиторов StrA.

Цель исследования - оценка влияния экспериментальных образцов 5-арилпропионовых ингибиторов StrA на адгезию типовых штаммов стафилококков.

Материалы и методы. В исследование включены 3 ингибитора стафилококковой StrA (рабочие номера KUD142, KUD227, KUD520). Изучение антиадгезивных свойств выполняли в отношении *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 и ATCC 33591. Взвесь суточной культуры бактерий (0,5 по McF) вносили в триптоза-соевый бульон, содержащий ингибитор (1000 мкг/мл) и диметилсульфоксид (ДМСО), инкубировали 37 °С, 18-19 ч. Затем культуры центрифугировали при 5000 об/мин 5 минут, надосадок сливали. Осадки ресуспендировали в 1 мл физиологического раствора и доводили до оптической плотности (ОП) 2,98-3,02. Для исследования использовали 96-луночные планшеты, лунки которых были покрыты 20 мкг/мл коллагена. В лунку вносили 200 мкл полученной суспензии (в четырех повторностях), инкубировали при 37 °С и 70 об/мин в течение 3 ч. После инкубации суспензии сливали, лунки промывали трехкратно 200 мкл физиологического раствора. Адгезированные клетки фиксировали 96% этанолом (200 мкл) в течение 10 мин, окрашивали 5 минут 1% генцианвиолетом и промывали. Связавшийся краситель экстрагировали 96% этанолом в течение 40 мин. ОП экстрактов измеряли при длине волны 540 нм. По 4 значениям вычисляли среднее арифметическое для контроля и тестируемой концентрации. Процент подавления адгезии (X%) $X\% = 100\% - (\text{среднее для концентрации} / \text{среднее для контроля} * 100\%)$.

Результаты. Для соединения KUD142 не выявлено антиадгезивного эффекта в отношении обоих тестируемых штаммов *S. aureus*. Степень подавления адгезии под действием ингибитора KUD520 составила 25,6% для штамма *S. aureus* ATCC 25923, однако в отношении *S. aureus* ATCC 33591 антиадгезивной активности у данного образца не выявлено. Ингибитор KUD227 был активен в отношении обоих типовых штаммов. Так, для штамма *S. aureus* ATCC 25923 степень подавления адгезии составила 32,6%, а для *S. aureus* ATCC 33591 – 22,5%.

Заключение. Соединения KUD227 и KUD520 отобраны для дальнейшей структурной модификации с целью повышения антиадгезивной активности.

Работа выполнена при поддержке Российского Научного Фонда (проект № 20-15-00258). Синтетическая методология получения ингибиторов частично разрабатывалась в рамках проекта РФФИ № 18-33-01260 мол_а.

ПОЛИМЕРНЫЕ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Е.В. Попова, Д.В. Криворотов, П.П. Бельтюков, И.М. Неелов, А.С. Радилев

ФГУП НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека ФМБА России, Ленинградская область, 188663, Российская Федерация

Фармацевтическая нанотехнология – одно из самых приоритетных современных научно-исследовательских направлений. Особую нишу в ней занимает разработка систем доставки для различных лекарственных средств. Наиболее актуальные цели их создания в настоящее время – увеличение продолжительности действия или улучшение растворимости лекарственного препарата в организме, повышение его биодоступности и стабильности, а также нацеленность на рецепторы клеток.

Целью исследования является разработка систем доставки лекарственных средств, характеризующихся низкой биодоступностью, на основе натуральных биodeградируемых и синтетических биосовместимых полиэлектролитов и исследование их физико-химических свойств.

В работе представлены системы доставки на основе биосовместимых полимеров, содержащие различные лекарственные препараты (например, доксорубин, куркумин, ресвератрол, ноотропный пептид Эпиталон): микро- и нанокапсулы, дендримеры.

Разработка нанокапсул и микрокапсул занимает лидирующие позиции в фармацевтической технологии. Полимерные микро- и нанокапсулы были получены двумя способами: 1 – комбинация метода осаждения и метода послойного нанесения разноименно-заряженных полиэлектролитов; 2 – за счет соединения альгината натрия и карбопола (марки 940 или ETD 2020) с последующим их осаждением в растворе хлорида кальция. Приведены основные технологические характеристики полученных систем доставки, оценена эффективность включения в них различных лекарственных препаратов, представлены профили высвобождения включенного препарата в имитаторы сред желудочно-кишечного тракта, рассмотрены перспективы их применения в клеточной терапии. В докладе также описаны основные методики формирования для каждой из представленных систем доставки.

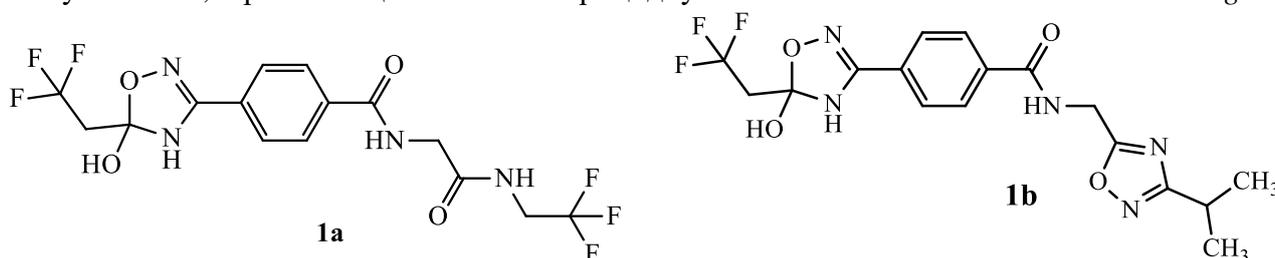
Исследована возможность применения комплексов на основе разветвленных полиэлектролитов (дендримеров и дендриграфтов) для связывания молекул ноотропных пептидов. Дендримерами являются трехмерные разветвленные монодисперсные макромолекулы, состоящие из повторяющихся блоков ветвления, присоединенных к центральному ядру. Известно, что формирование комплексов с высокомолекулярными соединениями осуществляется за счет нескольких видов взаимодействий: электростатических (между концевыми группами дендримера и заряженными аминокислотными группами пептида); водородных связей между внутренними группами дендримера и аминокислотными остатками; гидрофобных (между неполярными группами). Методом компьютерного моделирования для ноотропного пептида Эпиталон была продемонстрирована возможность образования комплексов с дендримерами и исследованы их равновесные характеристики. Также была продемонстрирована возможность разрушения дендример-пептидного комплекса и высвобождения из него пептида после уменьшения заряда дендримера, которое может быть вызвано, например, изменением рН среды.

СИНТЕЗ 5-ГИДРОКСИ-4,5-ДИГИДРО-1,2,4-ОКСАДИАЗОЛОВ С ИНСЕКТОАКАРИЦИДНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

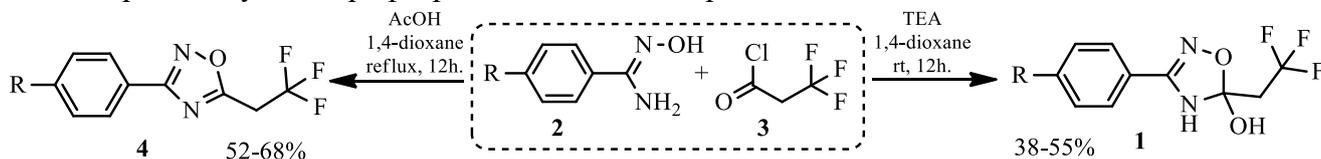
С.И. Преснухина, А.А. Шетнев

Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д.Ушинского,
Центр трансфера фармацевтических технологий им. М.В.Дорогова, Ярославль, Россия

К числу современных и безопасных пероральных препаратов инсектоакарицидного действия для защиты домашних животных от паразитов следует отнести афоксоланер, флуроланер, лотиланер, сароланер [1], активными компонентами которых являются соединения изоксазолинового ряда. Целью настоящей работы являлась оценка возможностей для биоизостерной замены изоксазолинового ядра активных молекул акарицидов на 4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазольный цикл и получение структурных аналогов известных субстанций – молекул **1a** и **1b**, проявляющих инсектоакарицидную активность в отношении *Ixodes hexagonus*.



В ходе изучения конденсации амидоксимов **2** с хлорангидридом трифторпропионовой кислоты **3** в основной среде впервые была обнаружена принципиальная возможность выделения соединений класса 4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазолов **1**. В ходе аналогичной реакции в кислой среде получены трифторэтилзамещенные производные 1,2,4-оксадиазолов **4**.



Были синтезированы две серии соединений, структура и чистота которых доказаны с привлечением данных ЯМР спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии. Полученные серии были протестированы на предмет наличия инсектоакарицидной активности на клещах семейства *Ixodes hexagonus* по методике [2]. В результате проведенного инсектоакарицидного скрининга был выявлен ряд молекул, перспективных для дальнейшей медицинско-химической разработки, среди которых следует отметить соединения **1a** и **1b**, проявившие высокий уровень акарицидной активности.

Работа выполнена при поддержке Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере (Фонд содействия инновациям), договор № 13890ГУ/2018

Литература

- [1] Патент РФ № 2014144001, 03.04.2013. Мягкие жевательные фармацевтические продукты // Патент России № 2014144001. 27.05.2016 Бюл. № 15. /Альтехельд Зузи, Фукс Штефан, Ханг Карина, Лутц Юрген.
[2] Комиссия по государственному санитарно-эпидемиологическому нормированию при Министерстве здравоохранения Российской Федерации (протокол № 19 от 19 сентября 2003 г.) / МУ 3.5.2.1759-03 Методы определения эффективности инсектицидов, акарицидов, регуляторов развития и репеллентов, используемых в медицинской дезинсекции.

СОЗДАНИЕ МОДЕЛЕЙ ПОЛИ(АДФ-РИБОЗО)ПОЛИМЕРАЗЫ 1 ДЛЯ РАЦИОНАЛЬНОГО ДИЗАЙНА ИНГИБИТОРОВ

С.В. Пушкарёв¹, Д.К. Нилов²

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, ¹факультет биоинженерии и биоинформатики, ²НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского

Фермент Поли(АДФ-рибозо)полимераза 1 (ПАРП-1) активируется в клетке под воздействием различных стрессовых факторов и осуществляет синтез поли(АДФ-рибозы) из молекул НАД⁺, что может приводить к истощению запаса НАД⁺ и запуску некроза. Активация ПАРП-1 и связанная с ней гибель клеток характерна для сердечно-сосудистых, неврологических, нейродегенеративных и других заболеваний. Ингибиторы ПАРП-1 обладают цитопротекторным потенциалом, однако существующие препараты на их основе характеризуются серьезными побочными эффектами. Для рационального дизайна высокоспецифичных ингибиторов нового поколения необходимо иметь качественную модель комплекса ПАРП-1 с субстратом и/или интермедиатом реакции.

В представленной работе на основе кристаллографических данных создана модель фермент-субстратного комплекса ПАРП-1, а также путем гибридной квантово-механической/молекулярно-механической симуляции в пакете Amber (<http://ambermd.org>) воспроизведено образование интермедиата по S_N1-подобному механизму. Охарактеризованы участки связывания в активном центре и специфичные взаимодействия с белком, которые следует учитывать при разработке ингибиторов ПАРП-1. В частности, в структуре интермедиата наблюдается усиление взаимодействия с остовом остатка Met890 посредством водородной связи. Образование данной связи можно использовать в качестве критерия для отбора структурных аналогов интермедиата в ходе компьютерного скрининга.

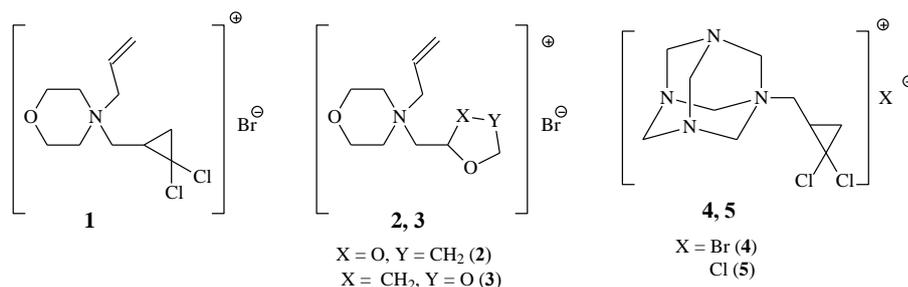
Работа поддержана РФФИ (грант № 20-08-01161 А).

ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Г.З. Раскильдина¹, У.Ш. Кузьмина², Ю.В. Вахитова², С.С. Злотский¹

¹ ФГБОУ ВО «УГНТУ»; ² ИБГ УФИЦ РАН

Ранее нами были синтезированы вторичные и третичные амины, содержащие фармакофорные группы [1]. Продолжая исследования в этой области, мы использовали третичные амины на основе морфолина и уротропина для синтеза соответствующих четвертичных солей, содержащих гем-дихлорциклопропановый и 1,3-диоксолановый фрагменты (выход **1-5** более 80 - 90%).



Исследование цитотоксических свойств синтезированных веществ осуществляли путем анализа их влияния на жизнеспособность клеток линии НЕК293 (условно-нормальные эмбриональные клетки почки человека), А-549 (карцинома легкого человека), МСF-7 (аденокарцинома молочной железы человека), SH-SY5Y (нейробластома человека) с помощью витального красителя PrestoBlue® *in vitro*. Клетки инкубировали с веществами в течение 48 ч. Концентрация веществ составила 1, 10 и 100 мкМ. Согласно полученным данным, в ряду новых четвертичных аммониевых солей, содержащих гем-дихлорциклопропановый и 1,3-диоксолановый фрагменты, обнаружено соединение – 1-[(2,2-дихлорциклопропил)метил]-3,5,7-триаза-1-азониатрицикло[3.3.1.1]-декан бромид **4** – проявляющее цитотоксическую активность в отношении всех клеточных линий. Для клеток НЕК293 концентрация полумаксимального ингибирования (IC₅₀) составила 53.88 ± 6.80 мкМ, IC₅₀ = 47.44 ± 5.08 мкМ для клеток А-549, IC₅₀ = 21.47 ± 2.05 для клеток МСF-7, IC₅₀ = 31.01 ± 7.10 для клеток SH-SY5Y. Влияние остальных веществ на жизнеспособность использованных клеточных линий не обнаружено.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ конкурса мол_эв_а (Эврика! Идея), по договору № 19-33-80002\19 от 07.12.2018 и в соответствии с планом госзадания ИБГ УФИЦ РАН № АААА-Ф16-116020350033-8.

Литература

[1] Валиев В.Ф., Раскильдина Г. З., Злотский С.С. Синтез третичных аминов, содержащих гем-дихлорциклопропановый и циклоацетальный фрагменты // Журнал прикладной химии. 2016. Т. 89. Вып. 5. С. 53-57.

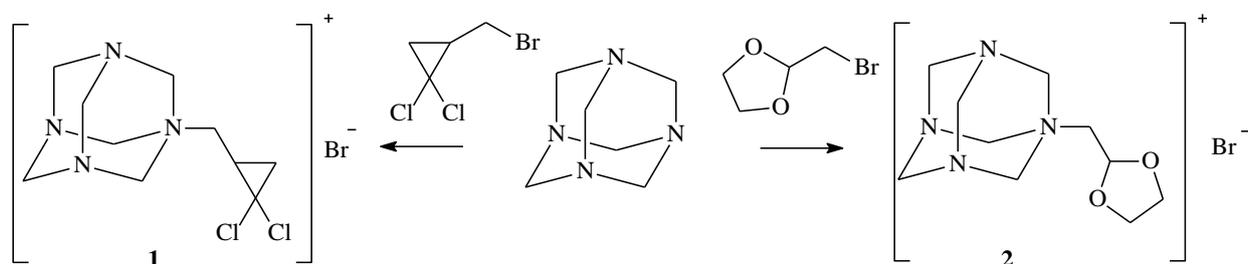
СИНТЕЗ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ АММОНИЙНЫХ СОЛЕЙ, СОДЕРЖАЩИХ ГЕМ-ДИХЛОРЦИКЛОПРОПАНОВЫЙ И ЦИКЛОАЦЕТАЛЬНЫЙ ФРАГМЕНТЫ И ИХ ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Г.Н. Сахабутдинова, Г.З. Раскильдина

Уфимский государственный нефтяной технический университет, г. Уфа

Четвертичные аммонийные соли, которые содержат гетероциклические и гем-дихлорциклопропановые фрагменты, широко могут применяться в качестве дезинфицирующих средств в медицине, текстильной, пищевой промышленности, и биоцидов благодаря их относительно низкой токсичности для человека и широкой специфичности противоопухолевого действия [1-3].

В настоящей работе нами были получены новые четвертичные аммонийные соли **1**, **2** взаимодействием уротропина с гем-дихлорциклопропаном и 2-бромметил-1,3-диоксоланом. Реакция протекала при 30°C в течение 2 ч с образованием солей **1**, **2** с выходами 55% и 67%, соответственно.



Была изучена цитотоксическая активность полученных аммонийных солей по отношению к опухолевым клеткам человека (M-Hela, A549, HuTu80, WI38 – VA13 subline 2RA, Changliver) по известной методике [4].

В результате проведенных исследований показано, что четвертичная аммонийная соль **2** проявила цитотоксическое действие в отношении изучаемых клеточных линий на уровне известного препарата «Арглабин», что является хорошим показателем при разработке новых противоопухолевых средств.

Исследования выполнены при финансировании гранта Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук и докторов наук по № МК-1689.2020.3 и проекта РФФИ № 19-33-80002 мол_эв_а.

Литература

1. Валиев В.Ф., Раскильдина Г.З., Озден И.В., Мещерякова С.А., Спирихин Л.В., Злотский С.С. Синтез производных пиримидин-2,4(1H,3H)-диононов, содержащих N-алкильные заместители // Журнал общей химии. 2017. Т. 87, вып. 8. С. 1386-1389.
2. Chanawanno K., Chantrapromma S., Anantapong T., Kanjana-Opas A., Fun H.-K. Synthesis, structure and in vitro antibacterial activities of new hybrid disinfectants quaternary ammonium compounds: Pyridinium and quinolinium stilbene benzenesulfonates // Eur. J. Med. Chem. 2010. V. 45. P. 4199-4208.
3. Block S. S. Disinfection, Sterilization and Preservation. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, U.S.A. 2001. P. 283-319.
4. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Methods for dilution antimicrobial susceptibility. Tests for bacteria that grow aerobically-sixth edition: approved standard, M7-A5, NCCLS, Wayne, Pa., USA, 2000.

ВЕРОЯТНОСТНЫЙ ПОДХОД К ВИРТУАЛЬНОМУ СКРИНИНГУ НА ОСНОВЕ МНОЖЕСТВА ФАРМАКОФОРНЫХ МОДЕЛЕЙ

А. Рахимбекова¹, Т. Маджидов¹, А. Кутлушина^{1,2}, П. Полищук²

¹Россия, Химический институт им. А.М. Бутлерова, Казанский Федеральный Университет,
Кремлевская 18, asima.astana@outlook.com

²Чехия, Университет Палацкого в Оломоуце

Фармакофорное моделирование является широко используемым методом обнаружения новых биологически активных соединений. Обычно фармакофорное моделирование рассматривается как особый вид виртуального скрининга без вероятностной сущности. Соответствие хотя бы одной конформации молекулы фармакофору рассматривается как доказательство его биоактивности. Однако это не совсем верно: простые фармакофоры, обладающие небольшим количеством центров, как правило, не гарантируют, что соединение будет активно, в то время как соответствие молекулы какому-либо сложному фармакофору означает, что молекула, с высокой степенью уверенности, будет обладать активностью. С точки зрения машинного обучения, фармакофорная модель - типичный случай одноклассовой классификационной модели. Вероятность, отражающая уверенность классификационной модели, может быть определена фармакофором на основании точности идентификации активных соединений. В данной работе разработан новый подход к виртуальному скринингу, рассматривающий множество фармакофорных моделей, основанных на обобщении пространственных структур соединений, обладающих заданной активностью, в соответствии с их индивидуальными характеристиками. Данный подход позволяет ранжировать соединения и делать более точный отбор. В работе предложены две схемы расчета вероятности для консенсусных предсказаний, основанных на индивидуальных фармакофорных моделях.

Проведено сопоставление предложенных подходов с методом общих хитов и классическим подходом, в котором соответствие молекулы хоть одному фармакофору считается признаком активности. Сопоставление подходов проведено на различных наборах данных ChEMBL, используемых для моделирования фармакофоров на основе структуры лигандов, и валидированы на соответствующих внешних тестовых наборах данных DUD-E. Проанализировано влияние сложности фармакофоров и их производительность на результаты виртуального скрининга.

Предложенные нами подходы к ранжированию соединений, основанные на согласовании множества фармакофорных моделей, продемонстрировали высокую эффективность в раннем обогащении, а также работают сопоставимо или лучше, чем стандартные подходы. Таким образом, предложена хорошо работающая, простая в реализации вероятностная альтернатива существующим подходам для виртуального скрининга на основе структуры фармакофора.

Исследование поддержано Министерством образования молодежи и спорта Чешской Республики, соглашение MSMT-5727/2018-2, а также Министерством науки и высшего образования Российской Федерации, соглашение 14.587.21.0049 (уникальный идентификатор проекта RFMEFI58718X0049).

ИССЛЕДОВАНИЯ ВЗАИМОСВЯЗИ СТРУКТУРА-ФУНКЦИЯ ФОРМИАТДЕГИДРОГЕНАЗ ИЗ МХА И ТЕРМОТОЛЕРАНТНЫХ ДРОЖЖЕЙ

Савин С.С.^{1,2,3}, Пометун А.А.^{1,2}, Бойко К.М.², Зубанова С.А.^{1,3}, Атрошенко Д.Л.^{1,2,3},
Тишков В.И.^{1,2,3}

¹Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия;

²Институт биохимии им. А.Н. Баха ФИЦ Биотехнологии РАН, Москва, Россия;

³ООО «Инновации и высокие технологии МГУ», Москва, Россия

Формиатдегидрогеназы (КФ 1.2.1.2, ФДГ) играют важную роль в снабжении клеткой энергии при росте микроорганизмов на метаноле, а также в патогенах и растениях при стрессовых воздействиях. На практике фермент широко используется в процессах синтеза хиральных соединений с помощью оксидоредуктаз (например, получение *трет*-L-лейцина для производства пептидных антибиотиков) В нашей лаборатории проводятся систематические исследования ФДГ из разных источников. Были клонированы и исследованы ФДГ из метанол-утилизирующих бактерий *Pseudomonas* sp.101, *Mycobacterium vaccae* N10, *Moraxella* sp.C1, патогена *Staphylococcus aureus*, дрожжей *Candida boidinii*, растений *Arabidopsis thaliana* и сои *Glycine max*. Также недавно нами были клонированы и экспрессированы в клетках *E.coli* гены ФДГ из термотолерантных дрожжей *Ogataea parapolyomorpha* (ОраФДГ) и мха *Physcomitrella patens* (РраФДГ). Метилотрофные дрожжи *O.parapolyomorpha* используются в промышленности как «фабрика» рекомбинантных ферментов.

Исследование свойств ОраФДГ показало, что этот фермент имеет самую высокую термостабильность среди эукариотических ФДГ и одни из самых низких значений K_m как по NAD^+ , так и по формиату. После поиска условий кристаллизации был решена структура апо-ОраФДГ. Методом рационального дизайна были получены мутанты с более температурной и химической стабильностью. Для многоточечного мутанта удалось получить кристаллы и решить структуру холо-ОраФДГ. Фермент бы успешно использован для разработки метода определения микроколичеств NAD^+ в биологических образцах [1].

РраФДГ была первой формиатдегидрогеназой, клонированной из низших растений и было показано, что у него один из самых длинных сигнальных пептидов, необходимых для транспорта фермента в митохондрии. Впервые в мире удалось проэкспрессировать про-РраФДГ в *E.coli* в активной форме. Последовательность, кодирующая сигнальный пептид, была удалена из гена *ppafdh*. “Maturated” РраФДГ была закристаллизована и были решены структуры апо- и холо-форм фермента. Методом направленного мутагенеза получен фермент с более высокой термостабильностью.

Работа выполнена при частичной поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 18-34-20098_мол_вед).

Литература

[1] Artiukhov A.V., Pometun A.A., Zubanova S.A., Tishkov V.I., Bunik V.I. Advantages of formate dehydrogenase reaction for efficient NAD^+ quantification in biological samples. *Analytical Biochemistry*, 2020, v.603, art 113797. DOI: 10.1016/j.ab.2020.113797.

COVID-19: АНАЛИЗ ПРАКТИКИ РЕПОЗИЦИОНИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

П.И. Савосина, Л.А. Столбов, П.В. Погодин, Д.С. Дружиловский, В.В. Поройков

*Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича,
Погодинская ул., дом 10, строение 8, Москва, 119121, Россия*

В конце 2019 года в городе Ухань Китайской Народной Республики были отмечены первые случаи заболевания COVID-19, вызванного коронавирусом SARS-CoV-2, сопровождающегося тяжелой вирусной пневмонией, ассоциированной с острым респираторным дистресс-синдромом. Последующее распространение инфекции во всем мире в течение нескольких месяцев привело к объявлению статуса пандемии Всемирной организацией здравоохранения. В настоящее время не существует одобренной специфической терапии COVID-19 с достоверными данными об эффективности и безопасности. При поиске фармакологических субстанций, ингибирующих активность вируса SARS-CoV-2, наряду с новыми, еще не изученными веществами, ведутся исследования в области репозиционирования лекарств на основе экспериментальной и теоретической информации, отраженной в ряде публикаций, посвященных тестированию *in vitro* различных лекарственных средств в отношении SARS-CoV-2.

Целью данной работы стала оценка возможности применения подхода репозиционирования лекарств для поиска эффективной терапии против COVID-19, на основе анализа публикаций, содержащих полученные *in vitro* экспериментальные данные для более чем 5000 лекарственных препаратов в отношении SARS-CoV-2 и результатов компьютерного прогноза антикоронавирусной активности с использованием компьютерной программы PASS.

Используя информацию о выборках веществ из 13 отобранных публикаций, мы сопоставили результаты тестирования, полученные различными исследовательскими группами, и идентифицировали соединения, для которых показано ингибирование репликации SARS-CoV-2 *in vitro* в двух или более работах. Среди выявленных веществ оказались как отдельные препараты, проявляющие активность в отношении коронавируса *in vitro*, например, Тилорон и Циклоспорин, так и классы фармацевтических субстанций, обладающих противовирусной активностью, такие как модуляторы рецепторов эстрогена и сердечные гликозиды. Для отобранных соединений был осуществлен прогноз ингибирующей активности в отношении четырех основных мишеней, изучаемых в рамках терапии COVID-19: RDRP NSP12, TMPRSS2, Mpro и Ppro, что позволило классифицировать идентифицированные вещества в отношении каждой конкретной мишени.

Таким образом, проведенный анализ научных публикаций и результаты компьютерного прогноза антикоронавирусной активности позволили идентифицировать уже существующие фармацевтические субстанции и их потенциальные мишени, которые могут быть использованы для репозиционирования лекарств при создании терапии против COVID-19.

Работа выполнена при финансовой поддержке проекта РФФИ № 20-04-60285.

НОВЫЕ СТЕРОИДНЫЕ ИМИДАЗОПИРИДИНЫ: СИНТЕЗ, АНТИПРОЛИФЕРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ НА КЛЕТКАХ ГОРМОНОЗАВИСИМОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ПОИСК МОЛЕКУЛЯРНЫХ МИШЕНЕЙ

Д.И. Сальникова ^(1,2), ***А.М. Щербаков*** ⁽¹⁾, ***А.А. Ильина*** ⁽³⁾, ***В.Е. Бирюкова*** ⁽³⁾, ***И.В. Заварзин*** ⁽³⁾,
Ю.А. Волкова ⁽³⁾

⁽¹⁾ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24. E-mail: alex.scherbakov@gmail.com; ⁽²⁾ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, 119192, г. Москва, Ломоносовский просп., д. 27. E-mail: dianasalnikova08@yandex.ru; ⁽³⁾ Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, 119991 Москва, Ленинский просп., 47. E-mail: yavolkova@gmail.com

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) составляет 25% среди всех типов злокачественных новообразований у женщин, при этом около 70% опухолей молочной железы являются гормонозависимыми. Стероидные имидазопиридины – группа синтетических модуляторов рецепторов стероидных гормонов и ферментов стероидного метаболизма. Основаниями для направленного поиска явились противоопухолевые гормональные средства – абиратерон и галетерон – стероиды с модификацией по C₁₇.

Материалы и методы. Гормонозависимые клетки рака молочной железы MCF-7 получены из АТСС. Иммуноблоттинг и МТТ-тест использованы для оценки биологических эффектов соединений.

Результаты. Учитывая описанную нами ранее цитостатическую активность стероидных имидазогетероциклов (1) в отношении ряда гормонозависимых видов рака, была получена новая серия из 13 стероидных имидазопиридинов. Антипролиферативные эффекты полученных соединений оценены на клетках рака молочной железы MCF-7, для которых характерна высокая экспрессия рецептора эстрогенов альфа (E α). Соединение **1**, продемонстрировавшее значительный антипролиферативный потенциал на клетках MCF-7, выбрано в качестве лидерного. Концентрация полумаксимального ингибирования роста клеток (IC₅₀) для стероида **1** составила 0,1 μ M. Антипролиферативная активность **1** была в 80 и 50 раз выше, чем активность цисплатина и тамоксифена (препараты сравнения), соответственно. Выполнен поиск потенциальных мишеней с помощью базы SwissTargetPrediction (2). Показано, что потенциальными мишенями для стероидных имидазопиридинов являются ферменты стероидного метаболизма и ядерные рецепторы. Методом иммуноблоттинга продемонстрировано влияние субмикромольных концентраций соединения **1** на экспрессию E α . Апоптоз, выявленный по расщеплению PARP, проявлялся при инкубации клеток со стероидом **1** в концентрации 0,125 μ M и выше.

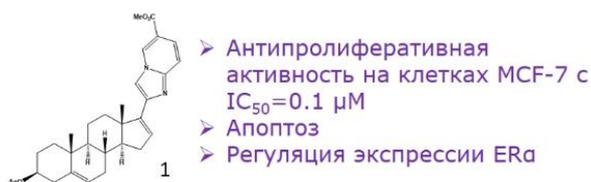
Выводы. Продемонстрировано ингибирующее действие стероидных имидазопиридинов на рост клеток гормонозависимого рака молочной железы MCF-7. Сигнальный путь, опосредованный E α , рассматривается в качестве одной из мишеней этого класса соединений. Соединение **1**, показавшее субмикромольные активности,

выбрано в качестве лидерного для дальнейших экспериментов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, проект 18-015-00422 А (биология).

1. Samanta S., Ghosh A.K., Ghosh S., Ilina A.A., Volkova Y.A., Zavarzin I.V., Scherbakov A.M., Salnikova D.I., Dzichenka Y.U., Sachenko A.B., Shirinian V.Z., Hajra A. Org Biomol Chem. 2020 Jul 14. Doi: 10.1039/d0ob01241f

2. Daina A., Michielin O., Zoete V. Nucleic Acids Res. 2019;47(W1):W357-W364. Doi:10.1093/nar/gkz382



РАЗРАБОТКА ПОДХОДОВ К ИССЛЕДОВАНИЮ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ФЕРМЕНТОВ НА ОСНОВЕ ВРЕМЯ- РАЗРЕШЕННОЙ СИНХРОТРОННОЙ СЕРИЙНОЙ МИКРОКРИСТАЛЛОГРАФИИ

В.Р. Самыгина^{1,2}, *Пичкур Е.Б.*^{1,2}, *Соколов А.В.*³, *К.М. Дубова*^{1,2}.

¹НИЦ “Курчатовский Институт”, Москва, Россия

²ФНИЦ “Кристаллография и Фотоника” РАН, Москва, Россия

³ФГБНУ “Институт экспериментальной медицины”, Санкт-Петербург, Россия

Знание о структурной организации белков на атомарном уровне является ключом к пониманию их функции, а значит и инструментом влияния на нее. Прототипами лекарственных средств, в частности, могут являться ингибиторы, блокирующие работу фармакологически-важных ферментов. Поиск ингибиторов основан на получении структурной информации об этапах функционирования биомолекул. Рентгеноструктурный анализ (РСА) – самый распространенный метод для получения трехмерной структуры, а использование синхротронного излучения позволяет получать структуры с высоким разрешением. Однако, поскольку функциональные перестройки протекают с высокой скоростью, до недавнего времени этот метод в целом позволял получить лишь статичные состояния ферментов в кристалле, в том числе вследствие того, что высокая интенсивность рентгеновского излучения требует проведение сбора дифракционных данных при температуре 100К. Использование замораживания кристаллов может привносить артефакты в конформации белковых цепей и отдельных функционально-важных аминокислотных остатков. Появление серийной времяразрешающей микрокристаллографии позволяет устранить эти недостатки, и «увидеть» динамические изменения, происходящие в процессе работы белка в реальном времени при комнатной температуре. Однако каждый такой эксперимент уникален. В экспериментах используются микрокристаллические суспензии, размер кристаллов варьируется от 1 до 10 мкн. Набор дифракционных данных собирается с тысячи микрокристаллов соответствующих разным стадиям реакции. Получение таких суспензий в случае растворимых белков требует разработки особых подходов. При размерах кристаллов указанного диапазона, лежащего за пределами возможностей оптического микроскопа, необходимо также подбирать методы характеристики микрокристаллических суспензий.

В данной работе были подобраны условия получения микрокристаллических суспензий белка лизоцима (в качестве модельного объекта) и фактора, ингибирующего миграцию макрофагов (МИФ), являющегося про-воспалительным белком. Ингибиторы таутомеразной активности МИФ могут быть использованы как противовоспалительные препараты [1], соответственно детальное изучение ферментативной реакции представляет практический интерес. Микрокристаллы выращены методом диффузии в парах с использованием методики увеличения количества центров зародышеобразования. Характеризация микрокристаллов проведена с использованием флуоресцентного микроскопа, просвечивающей электронной микроскопии и нелинейного имиджинга хиральных кристаллов (SONICC). Достигнут необходимый размер микрокристаллов, подтверждено сохранение необходимой степени упорядоченности.

Работа поддержана грантом РФФИ 19-29-12054.

[1] Y. Al-Abeb and S. Van Patten, *Future Med. Chem.* **3**, 63 (2011).

РЕТРОМЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ГАБАПЕНТИНА И ПРЕГАБАЛИНА ДЛЯ ДОСТАВКИ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ

А.С. Семёнкин¹, А.Г. Поливанова¹, Н.С. Осипова^{1,2}, И.Н. Соловьева¹, Е.В. Шупуло^{1,2}

¹РХТУ им. Д.И. Менделеева, Москва

²ООО «Технология лекарств», Химки

Эпилепсия – одно из наиболее распространённых хронических заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), характеризующееся повторяющимися судорожными припадками. Многие пациенты с эпилепсией имеют сопутствующие поведенческие, неврологические и интеллектуальные нарушения. Эффективному применению антиэпилептических препаратов (АЭП) препятствует наличие гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), который затрудняет попадание многих АЭП в паренхиму мозга.

Прегабалин и габапентин – структурные аналоги γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) – относятся к новому классу антиэпилептических препаратов (АЭП). Несмотря на их способность проникать через гематоэнцефалический барьер, они могут быть подвержены влиянию эффлюксного белка-транспортёра Р-гликопротеина (Р-gp), который снижает концентрации лекарственных веществ (ЛВ) в мозге, а следовательно и эффективность терапии. Об этом свидетельствует тот факт, что введение ингибиторов Р-gp приводит к повышению накопления прегабалина и усиливает его анальгезирующее действие [1]. Однако применение ингибиторов Р-gp сопряжено с побочными эффектами, поэтому для преодоления эффлюкса более перспективной стратегией является модификация структуры ЛВ с целью повышения скорости пассивной диффузии через клеточную мембрану за счёт увеличения липофильности молекулы. Для этого может быть использован ретрометаболический подход – дизайн молекул с заданными свойствами и предсказуемым метаболизмом. Такой подход был использован для других аналогов ГАМК [2], у которых в концевую COOH группу был введён липофильный заместитель холестерил, предотвращающий ферментативный гидролиз препарата при циркуляции в крови, а в NH₂-группу – остаток 1,4-дигидрометилпиридина. Пройдя через ГЭБ и проникнув в нейроны головного мозга, молекула подвергается ферментативному окислению под воздействием коэнзима никотинамидадениндинуклеотида (NADH превращается в NAD⁺), образуя гидрофильную заряженную соль пиридиния, которая не растворима в липидах и потому оказывается «запертой» внутри клетки. Обе группы впоследствии отщепляются под действием эстераз, выделяя активную молекулу и обеспечивая её действие на ЦНС.

В данной работе мы решили применить аналогичный подход (схема 1) для габапентина и прегабалина, что потенциально позволит повысить эффективность доставки этих АЭП в ЦНС. Кроме того, получение таких липофильных пролекарств может повысить способность их включения в полилактидные наночастицы в сравнении с исходными ЛВ, а доставка в составе наносомальных форм – избежать влияния Р-gp, что в совокупности обеспечит и большую биодоступность, и более длительный эффект.

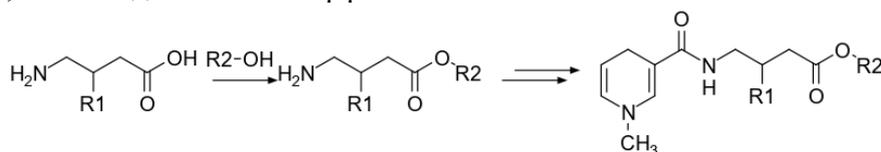


Схема 1. Ретрометаболический синтез производных габапентина и прегабалина. R1 = изобутил (прегабалин), циклогексин (габапентин); R2 = бензил, циклогексил и др.

Данный проект выполняется при финансовой поддержке гранта РФФИ № 20-015-00220.

1. Mukae et al. Journal of Pharmacological Sciences. 2016; 131(1): 64-67.
2. Anderson et al., Psychopharmacology. 1987; 92: 157-163.

ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМА РЕАКЦИИ ОБРАЗОВАНИЯ 3-(9-АЛКИЛ-2-ОКСО-2,3,4,9-ТЕТРАГИДРО-4aH-КАРБАЗОЛ-4a-ИЛ)ПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ ИЗ 2-АЛКИЛИНДОЛОВ

А.Ю. Симонов, С.Н. Лавренов

*ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе»
Москва, ул. Б. Пироговская 11, стр. 1
A.Yu.Simonov@gmail.com*

Ранее нами была показана возможность синтеза новых производных индола- 3-(9-алкил-2-оксо-2,3,4,9-тетрагидро-4aH-карбазол-4a-ил)пропионовых кислот, действием акриловой кислоты на 2-алкилиндолы, но механизм их образования не был изучен. Реакция проходила как в присутствии уксусного ангидрида, так и без него с образование промежуточных 3-(1-алкил-2-метил-1H-индол-3-ил)пропионовой кислот.

Нами был детально изучен ход реакции с помощью регулярного отбора проб и контроля их с помощью LCMS. Было показано образование важных промежуточных продуктов.

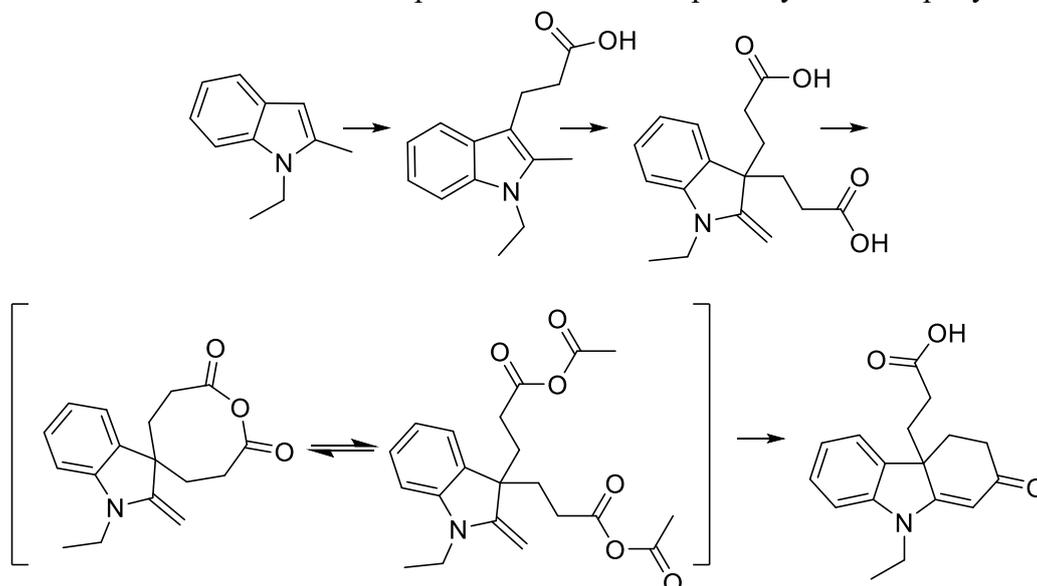


Рисунок 1. Схема механизма образования 3-(9-этил-2-оксо-2,3,4,9-тетрагидро-4aH-карбазол-4a-ил)пропионовых кислот действием акриловой кислоты на 1-метил-2-этилиндол

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда (проект №16-15-10300П)

СИНТЕЗ ЦИКЛЕН-ДИОНА

Ю.В. Стукалов¹, Н.С. Калыгина¹, А.В. Смирнова^{1,2}, Е.Ю. Григорьева¹, Ю.А. Финогенова¹,
А.А. Липенгольц^{1,3,4}

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; РФ, Москва, Каширское шоссе, 24, 115478

²ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ»; РФ, Москва, шоссе Энтузиастов, 86; 111123

³ФГБУ ГНЦ «ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России; РФ, Москва, ул. Живописная, 46; 123098

⁴ФГАОУ ВО «НИЯУ «МИФИ»; РФ, Москва, Каширское шоссе, 31; 115409

Дендримеры - шарообразные молекулы размером до 5-10 нм. Так как во внешней сфере они содержат большое количество функциональных групп и могут являться основой для создания конструкций, состоящих из носителя-дендримера и функционального агента (таргетного, диагностического, терапевтического), что может быть использовано для создания противоопухолевых лекарственных средств двойного назначения-тераностиков. Для синтеза такого рода конструкций представляет интерес использование циклен-диона (1,4,7,10-тетраазамаклододекан-2,3-дион). Обычно его синтез проводят прямой конденсацией триэтилтетраамина с диэтиловым эфиром в большом объеме щавелевой кислоты в, что необходимо для подавления побочной реакции образования полимера. Это приводит к снижению эффективности синтеза - выход не более 10%.

Цель определение максимально упрощенного метода и способа получения циклен-диона в количественных объемах для синтеза дендримеров.

Материалы и методы реактивы квалификации «чда» и «хч», бидистиллированная вода. Программное обеспечение MarvinSketch фирмы ChemAxon's.

Синтез комплекса лантана с циклен-дионом. При NT, перемешивании и постоянном нагреве до температуры кипения реакционной смеси в течении 3 часов проводили реакцию между 0,07 М триэтилтетраамина в метаноле с последовательным внесением раствора 0,007 М диэтилоксалата в метанола. Затем вносили 0,007 моль раствор хлорида лантана в сухом метаноле и медленно добавляли к полученному ранее раствору с обратным холодильником при непрерывном перемешивании и кипячении в течение 2 часов. Реакционную массу упаривали на роторе. Кристаллизацию комплекса индуцировали ацетонитрилом, после чего смесь фильтровали и промывали смесью ацетонитрила с этанолом в соотношении 3:1 и сушили при пониженном давлении.

Синтез циклен-диона. В мерной колбе перемешивали на магнитной мешалке 0,007 М раствор комплекса циклен-дион_лантан и метанол. Затем добавили 0,049 М водный раствор бикарбоната натрия, 3 часа, при температуре 76-78 °С после чего реакционную массу переливали в новую мерную колбу и вводили 195 мл метанола. На следующий день реакционную массу при постоянном перемешивании на магнитной мешалке кипятили при температуре 64-68 °С, затем реакционную смесь упаривали на роторе и растворяли в воде, упаривая второй раз при 40 °С. Результатом был остаток в виде твердого кристаллического вещества, соответствовавший требованиям по физико-химическим свойствам: температура плавления 101-102 °С циклен-диона.

Контроль за ходом реакций. Возможен методом тонкослойной хроматографии на силикагеле. Для этого использовали стандартные пластинки с силикагелем типа Si 60 (размер частиц 5-17 мкм) и алюминий оксидом фирмы «Fluka» (США). Хроматограммы проявляли в парах йода по стандартной технологии.

Заключение была разработана, апробирована и адаптирована схема синтеза циклен-диона. Выход на каждой стадии реакции оценивали как «количественный» с высокой степенью чистоты.

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ПРИЖИЗНЕННОЙ ВЕРИФИКАЦИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ У МЫШЕЙ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ РАДИОЛОГИИ

**А.В. Смирнова^{1,2}, П.О. Варакса¹, Ю.А. Финогенова¹, Ю.С. Лагодзинская¹, А.А. Липенгольц^{1,3,4},
М.А. Абакумов^{5,6}, Е.Ю. Григорьева¹**

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское ш., 24;

²ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ»; Россия, 111123 Москва, Энтузиастов ш., 86;

³ФГБУ ГНЦ «ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России; Россия, 123098 Москва, ул. Живописная, 46;

⁴ФГАОУ ВО «НИЯУ «МИФИ»; Россия, 115409 Москва, Каширское ш., 31;

⁵ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

⁶ФГАОУ ВО «НИТУ «МИСиС»; Россия, 119049 Москва, Ленинский пр-кт, 4

Для доклинического изучения радиофармацевтических лекарственных препаратов существует необходимость разработки новых прижизненных методов диагностики метастатических поражений легких у мышей после перевивки опухолевых клеток. Было проведено исследование возможности оценки метастатических поражений легких мышей линии С57В1/6 при помощи МРТ. Метастатические поражения вызвали методом перевивки клеток мышинной меланомы В16F10 путем введения клеток в костномозговой канал большой берцовой кости. Подтверждение обнаруженных при помощи МРТ метастазов осуществлялось методом анатомического препарирования и гистологической оценкой тканей. Было установлено, что метод МРТ позволяет определять очаговые поражения легких размером от 0,8 мм. Однако детектировать более мелкие метастазы (менее 0,7 мм) оказалось технологически сложно ввиду необходимости дифференцировать очаговые поражения от артефактов сердцебиения. Было показано, что помимо возможности прижизненной валидации опухолевых метастазов МРТ является предпочтительным методом определения метастазов, расположенных в толще органа. Гистологическая оценка тканей показала, что при макроскопическом патологоанатомическом исследовании отчетливо визуализируются лишь очаги, расположенные субплеврально.

ПРЯМАЯ С-Н ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ В СИНТЕЗЕ НОВЫХ БОР-ОБОГАЩЕННЫХ ПОЛИАЗАГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ ЛИГАНДОВ

Л.А. Смышляева^{1,2} Е.И. Фомина,¹ М.В. Вараксин,^{1,2} Д.Ю. Побединская,³ О.П. Демидов,³
И.В. Боровлёв,³ В.Н. Чарушин,^{1,2} О.Н. Чупахин^{1,2}

¹ Уральский федеральный университет, 620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, д.19

² Институт органического синтеза УрО РАН, 620990, Россия, г. Екатеринбург, ул.

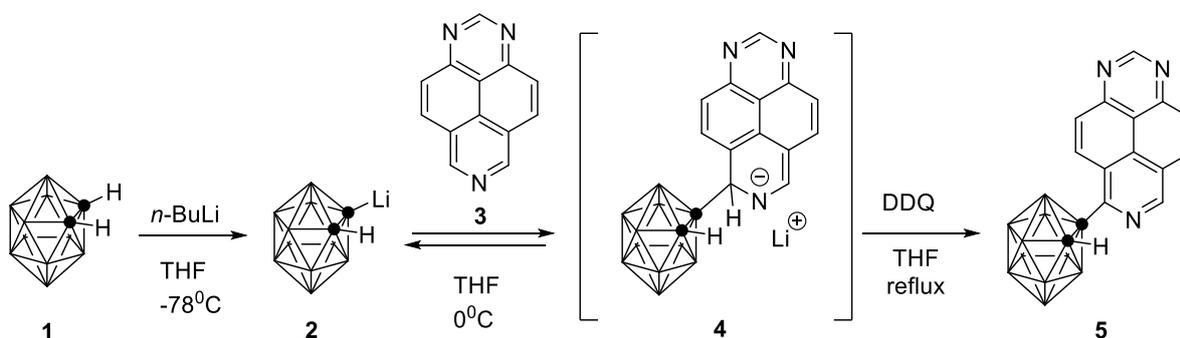
С. Ковалевской, д. 22

³ Северо-Кавказский федеральный университет, 355009, Россия, г. Ставрополь, ул. Пушкина, 1

E-mail: m.v.varaksin@urfu.ru

Интерес к производным карборана обусловлен их уникальными свойствами, позволившими найти практическое применение в разработке лекарств, в терапевтических медицинских технологиях, в частности в качестве агентов для борнейтронзахватной терапии (БНЗТ) онкологических заболеваний, а также в химии полимеров и материалов для нелинейной оптики и энергетики.

В качестве основного приема для получения ранее неизвестных бор-обогащенных производных 1,3,7-триазапирена была использована методология прямой С-Н функционализации, которая успешно применяется для конструирования азагетероциклических производных карборана [1]. Было установлено, что под действием карбораниллития **2** 1,3,7-триазапирен **3** вступает в реакцию нуклеофильного замещения водорода (S_N^H) в присутствии DDQ в качестве окислителя, протекающую через σ^H -аддукт **4**, с образованием триазапиренил-орто-карборана **5**.



Синтезированные гетероциклические борные кластерные ансамбли привлекают особое внимание в области медицинской химии (как агенты для бор-нейтронзахватной терапии злокачественных опухолей, агонисты и антагонисты биологических мишеней, реагенты для радиовизуализации опухолей), органическом материаловедении и супрамолекулярной химии.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда в рамках проекта 20-43-01004.

[1] Smyshliaeva, L. A.; Varaksin, M. V.; Charushin, V. N.; Chupakhin, O. N. Azaheterocyclic Derivatives of *ortho*-Carborane: Synthetic Strategies and Application Opportunities. *Synthesis*, 2020, 52, 337–352.

ЭФФЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ β -АРИЛСЕРИНОВМ.Н. Соколов, К.В. Кудрявцев

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ул. Большая Пироговская 9Ас1,
119435, Москва, Россия; e-mail: konstantin@kudryavtsev.ru

Непротеиногенные аминокислоты являются важным инструментом в современных исследованиях в области открытия лекарств. Благодаря их неограниченному структурному разнообразию и функциональной универсальности, они широко используются в качестве молекулярных блоков и каркасов при построении комбинаторных библиотек. Неприродные аминокислоты представляют собой мощный инструмент в создании соединений-кандидатов в терапевтические пептидомиметики и аналоги пептидов [1].

В настоящей работе разработан одностадийный синтетический подход к новым метиловым эфирам (2,3,4,5,6-пентафторфенил)серина. Использование пентафторбензальдегида **1** в условиях получения иминоэфиров α -аминокислот [2] привело к рацемическим диастереомерным β -(перфторфенил)серинатам **2** и **3**, строение которых установлено при помощи рентгеноструктурного анализа (Схема и Рисунок).

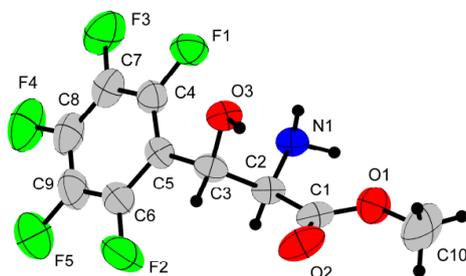
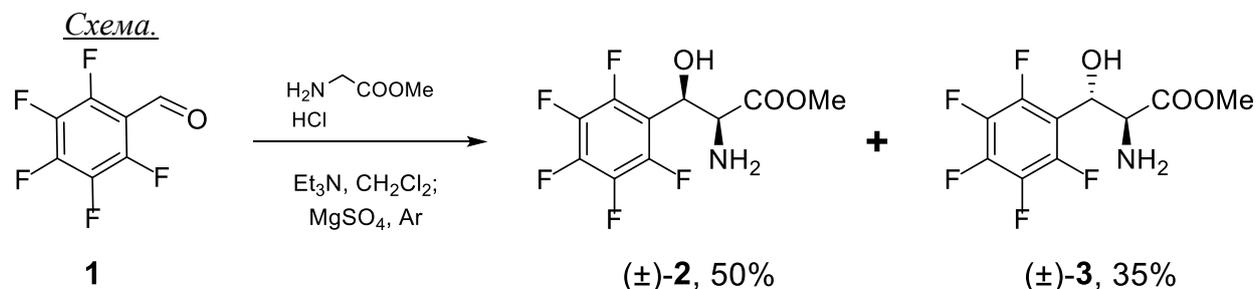


Рисунок. Молекулярная структура (\pm)-**2** по данным РСА.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 18-33-01260-мол_а).

Литература

- [1] Mark A. T. Blaskovich // *J. Med. Chem.* – **2016**. – Vol. 59, N 24. – P. 10807–10836
 [2] K. V. Kudryavtsev, P. M. Ivantcova, A. V. Churakov, S. Wiedmann, B. Luy, C. Muhle-Goll, N. S. Zefirov, S. Bräse // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2013**. – Vol. 52, N 48. – P. 12736–12740.

ПРИМЕНЕНИЕ ПОДХОДОВ ХЕМОИНФОРМАТИКИ ДЛЯ ОЦЕНКИ БИОЛОГИЧЕСКИХ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СВОЙСТВ БИСТИАДИАЗОЛОВ

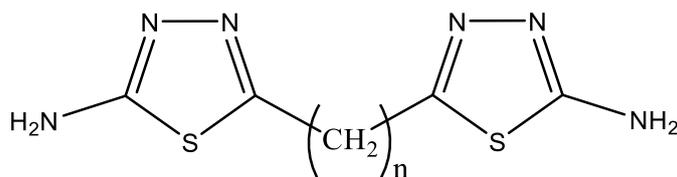
Ю.В. Суворова, Е.А. Петухова, М.А. Жилинская, Е.А. Данилова

Ивановский государственный химико-технологический университет

Одной из важных задач современной химии является создание новых высокоэффективных лекарственных препаратов. Поиск лекарственных субстанций, основанный на методе проб и ошибок, – весьма трудо- и времязатратный, поэтому все более широкое применение для прогноза физико-химических, биологических, токсикологических и антибактериальных свойств молекул находит хемоинформатика.

Прогнозирование посредством хемоинформатики основано на построении моделей, позволяющих по структуре соединения предсказывать его свойства.

В качестве объектов исследования в данной работе выбраны бистиадиазолы, в которых гетероциклические фрагменты связаны алкильными спейсерами различной длины (Рисунок). Выбор таких объектов обусловлен тем, что 1,2,4- и 1,3,4-тиадиазольные циклы входят в состав многих известных лекарственных препаратов и являются фармакофорными фрагментами.



$n = 1, 2, 3, 4$

Рисунок. Структура исследуемых объектов.

Для прогноза биологической активности использовалась программа PASS, находящаяся в свободном доступе в сети Internet, с применением модели QSAR (Quantitative Structure – Activity Relationships). Результаты прогноза для ряда бистиадиазолов были получены в виде спектра биологического действия, который содержал две величины (P_a – быть активным и P_i – быть неактивным) для каждого вида активности. Виртуальный скрининг показал, что исследованные бистиадиазолы потенциально могут проявлять антидиабетическое действие, являться мукоембранными протекторами, ингибиторами убихинон-цитохром *c* редуктазы, АТФазы, протеинкиназы, т.е. ферментов, участвующих в различных метаболических путях, в частности, в процессе окислительного фосфорилирования.

Прогноз антибактериальной активности, выполненный с использованием программы Anti-Bac-Pred, показал, что бистиадиазолы с алкильными спейсерами различной длины с вероятностью 60-63 % могут проявить антибактериальную активность по отношению к штамму *Shigella sp.*, причем вероятность понижается при увеличении длины алкильного спейсера.

Таким образом, методы хемоинформатики позволили нам предположить, что синтез ряда бистиадиазолов будет целесообразным, и полученные соединения потенциально могут быть использованы в качестве лекарственных субстанций.

В работе, кроме результатов компьютерного прогнозирования, представлены методики синтеза бистиадиазолов, доказательства строения полученных соединений с использованием методов квантовой химии, электронной, ИК, ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии.

Работа выполнена при поддержке Гранта Президента РФ МК-1396.2020.3.

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ОБЪЕКТЫ С АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Ю.В. Суворова¹, Л.П. Юнникова², Е.А. Данилова¹, М.К. Исляйкин¹

¹Ивановский государственный химико-технологический университет, 153000, Российская Федерация, г. Иваново, Шереметевский проспект, 7

²Пермский государственный аграрно-технический университет имени академика Д.Н. Прянишникова, 614045, Российская Федерация, г. Пермь, Петропавловская ул., 23
e-mail: daniлова@isuct.ru

В настоящее время насчитывается большое количество лекарственных средств, содержащих 1,3,5-циклогептатриеновый (тропилиденовый) фрагмент. Так, 1,3,5-циклогептатриеновый цикл входит в состав лоратадина – современного антигистаминного препарата, который обладает противоаллергическим, противозудным, противозксудативным действием, а также антидиабетического комплекса. Синтетические производные природных тропонов и трополонов (синтезируемых растениями и грибами) обладают противовирусным, антиканцерогенным, антибактериальным и противогрибковым действием. Например, туяплицины – антибиотики, содержащие в своем составе тропилиденовый цикл, ингибируют рост дрожжей рода *Candida*, грибковые болезни растений и деятельность микроскопических клещей.

Важной задачей медицинской химии является поиск и разработка новых, в том числе более безопасных и эффективных лекарственных препаратов. Со временем многочисленные бактерии и другие клинические патогены приобретают резистентность к лекарствам и приводят к росту заболеваемости. Для первичного отбора наиболее перспективных соединений широко применяются методы биоинформатики, которые позволяют не только осуществлять прогнозирование различных видов биологической активности, но и оценивать острую токсичность изучаемых химических соединений.

В работе представлены данные по синтезу, свойствам и установлению строения, с использованием методов квантовой химии и РСА тропилированных amino- и диаминопроизводных гетероциклического ряда, а также компьютерное прогнозирование и экспериментальное тестирование их антимикробной активности.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-03-00888.

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НОВОГО ПРОТИВОГРИБКОВОГО ПРЕПАРАТА АМФАМИДА

А.Н. Тевяшова, Е.Н. Бычкова, А.Е. Щекотихин

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе», 119021, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 11, стр. 1

В последнее десятилетия наблюдается рост заболеваемости поверхностными и инвазивными микозами. В настоящее время препаратом выбора для лечения тяжелых системных грибковых инфекций является Амфотерицин В (AmB), клиническое использование которого значительно ограничено серьезными побочными эффектами лечения (нефро- и гепатотоксичность, поражения центральной нервной системы) и его крайне низкой растворимостью в воде. В ходе систематических поисков новых противогрибковых препаратов с улучшенными химиотерапевтическими свойствам найден ряд перспективных направлений химической модификации противогрибкового полиенового антибиотика Амфотерицина В. В результате скрининга противогрибковой активности серии полученных полусинтетических полиенов, отобрано перспективное производное AmB – N-(2-аминоэтил)амид Амфотерицина В (I, Амфамид), обладающее рядом конкурентных преимуществ перед исходным антибиотиком (рис. 1).



Рисунок 1. Структура Амфамида.

Оптимизирована лабораторная технология получения фармацевтической субстанции Амфамид. Проведено масштабирование синтеза и хроматографической очистки, отработаны условия, позволяющие получать целевое вещество с минимальным содержанием побочных продуктов, с чистотой, соответствующей требованиям нормативной документации. На основе модернизированной технологии разработан лабораторный регламент получения фармацевтической субстанции «Амфамид». Разработана парентеральная лекарственная форма Амфамида, обладающая высокой растворимостью в фармацевтически приемлемых водных средах, обеспечивающая стабильность действующего вещества при хранении и высокую противогрибковую активность. По итогам проведенных доклинических исследований Амфамид превосходит по специфической фармакологической активности Амфотерицин В при действии на клинически важные грибные патогены при улучшенных фармакокинетических характеристиках. Полученные данные свидетельствуют в пользу проведения дальнейших клинических исследований препарата Амфамид как средства для лечения системных микозов.

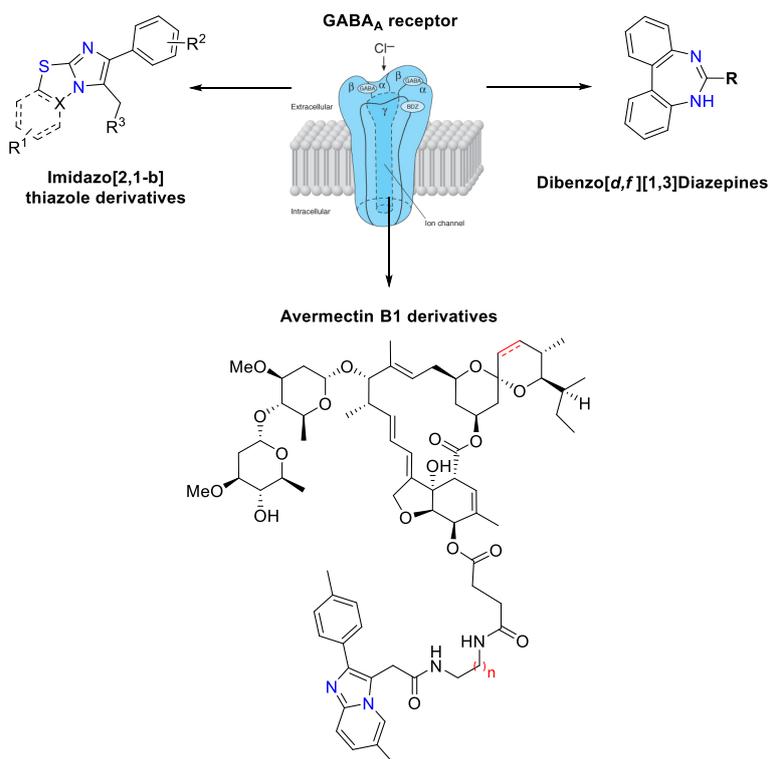
Благодарности: Исследование выполнено в рамках реализации Госпрограммы РФ «Развитие здравоохранения» (поисковые исследования).

РАЗРАБОТКА НОВЫХ КЛАССОВ МОДУЛЯТОРОВ РЕЦЕПТОРОВ γ -АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ ТИПА А (ГАМК_A)

Т.А. Тихонова, Ю.А. Волкова, И.В. Заварзин

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (ИОХ РАН)

В последнее время активное развитие получила область медицинской химии, посвященная поиску новых высокоселективных модуляторов рецепторов γ -аминомасляной кислоты типа А (ГАМК_A). Данные препараты традиционно широко используются для коррекции тревожных расстройств и нарушений сна и входят в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) РФ. Основным вектором развития данного направления является создание соединений, обладающих минимальным числом побочных эффектов, что достигается повышением селективности действия в отношении различных подтипов рецепторов ГАМК_A. С использованием классических методов медицинской химии в работе были предложены как изостерные аналоги уже известных снотворных препаратов имидазопиридинового ряда[1] и жестко-каркасные аналоги диазепиновых препаратов[2], так и принципиально новые гибридные структуры. Для всех полученных соединений проводилась оценка биологической активности *in vitro* и *in vivo*, включающая оценку токсичности, а также оценка методами компьютерного моделирования характера лиганд-рецепторных взаимодействий. Наличие выраженной анксиолитической активности в отсутствии токсических эффектов у синтезированных лигандов позволяет говорить о эффективности предложенных в работе подходов к созданию новых модуляторов рецепторов ГАМК_A.



Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ (проект № 18-33-20087).

Литература

- [1] T.A. Tikhonova, I.V. Rassokhina et. Al. // Bioorganic Chemistry – 2020, 94, 103334.
 [2] T.A. Tikhonova, K.A. Lyssenko, I.V. Zavarzin, and Y.A. Volkova // J. Org. Chem. - 2019, 84, 24, pp 15817-15826.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ФОРМИАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ – ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ МИШЕНИ ПРОТИВ БИОПЛЕНОК *S.aureus*

Юрченко Т.С.^{2,3}, Болотова С.Б.², Логинова А.А.², Атрошенко Д.Л.^{1,2,3}, Савин С.С.^{1,2,3},
Бойко К.М.¹, Пометун А.А.^{1,2,3}, Тишков В.И.^{1,2,3}

¹Институт биохимии им. А.Н. Баха ФИЦ Биотехнологии РАН, Москва, Россия;

²Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия;

³ООО «Инновации и высокие технологии МГУ», Москва, Россия

Staphylococcus aureus является одним из наиболее опасных патогенов. Особую опасность этот патоген представляет при росте в виде биопленок. В это форме *S. aureus* проявляют исключительно высокую устойчивость против известных широко применяемых антибактериальных агентов. Такая высокая устойчивость обусловлена тем, что при переходе в форму биопленок в клетке происходит изменение метаболизма и в ней отсутствуют традиционные мишени для антибактериальных препаратов. В связи с этим для борьбы с биопленками стафилококков в медицинском оборудовании используются растворы, в состав которых входят окислители и детергенты.

Совершенно очевидно, что для разработки препаратов именно против биопленок стафилококков необходимо искать новые мишени, которыми могут быть белки(ферменты), играющие ключевую роль в метаболизме биопленок. Данные протеомного анализа стафилококков в виде биопленок позволил предположить в качестве новой мишени NAD⁺-зависимую формиатдегидрогеназу (SauFDH). В рамках предыдущих проектов нами был клонирован ген этого фермента и создана система суперэкспрессии рекомбинантной SauFDH в клетках *E.coli*. Также были получены кристаллы и определена структура апо- и холо- форм фермента. В рамках текущего проекта нами проведено систематическое сравнение аминокислотных последовательностей формиатдегидрогеназ из разных источников. Результаты анализа показала, что SauFDH имеет гомологию с бактериальными ФДГ около 40%, в то время как между остальными формиатдегидрогеназами бактерий гомология равна 75-95%. Полученные данные свидетельствует, что возможно получение высокоэффективного ингибитора SauFDH, который не будет проявлять высокого сродство к другим ФДГ, т.е. такой ингибитор будет высоко специфичным. Также было проведено сравнению трехмерных структур апо- и холо- форм ФДГ из бактерий, дрожжей, микроскопических грибов и растений (более 26 структур). Результаты наложения структур с таковыми для SauFDH свидетельствуют, что, несмотря на идентичное положение ряда каталитических остатков, кофермент- и формиат-связывающие домены имеют заметные различия. Нами был проведен направленный мутагенез трех аминокислотных остатков в участке Gly(Ala)XGlyXXGly, который является “fingerprint sequence” для кофермент-связывающего домена дегидрогеназ. Полученные данные свидетельствуют, что отличия в остатка X в этой последовательности у SauFDH играет важную роль в активности и стабильности фермента. Одна из замен привела к улучшению констант Михаэлиса как по NAD⁺, так и по формиату.

Работа выполнена при частичной поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 20-04-00915а).

ДОЗОЗАВИСИМОЕ ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВВЕДЕНИЯ ГЛИБЕНКЛАМИДА НА СОДЕРЖАНИЕ ДОФАМИНА И НОРАДРЕНАЛИНА В СТРИАТУМЕ КРЫС

Т.В. Тютюнник¹, А.С. Зубов¹, М.Н. Карпенко^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины»

²Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого (СПбПУ)

Введение. Глибенкламид (ГД) — это препарат сульфонилмочевины, снижающий уровень сахара, используемый для лечения сахарного диабета 2-го типа. Влияние ГД на центральную нервную систему, в частности, на метаболизм нейротрансмиттеров, до сих пор мало изучено.

Цель. Изучить дозозависимое влияние хронического введения ГД на содержание дофамина (ДА) и норадреналина (НА) в стриатуме и гиппокампе крыс.

Материалы и методы. В экспериментах использовали четыре группы самцов крыс Вистар – группа 1 (ежедневное интраперитонеальное (i.p.) введение ГД в дозе 10 мкг/кг на протяжении 10 дней, n=10), группа 2, 3 (ГД в дозе 25 мкг/кг или 50 мкг/кг по аналогичной схеме, n=10), и группа 4 (ежедневное i.p. введение хлорида натрия в дозе 1 мл/крысу на протяжении 10 дней). Концентрацию норадреналина и дофамина в стриатуме и гиппокампе крыс измеряли при помощи HPLC-ED. Данные представлены как $m \pm SEM$, использовали ANOVA с post hoc критерием Тьюки.

Результаты. Установлено, что введение ГД по выбранной схеме приводит к дозозависимому от вводимого ГД увеличению содержания дофамина в клетках стриатума от 65.4 ± 7.8 в группе 4, до 72.4 ± 3.2 в группе 2, 102.1 ± 15.6 в группе 3 и 121.5 ± 9.0 в группе 1, (нг/мг белка), $p_{43}=0.041$, $p_{41}=0.004$, $p_{31}=0.007$, $p_{32}=0.041$. Содержание норадреналина значительно отличалось от показателей группы 4 (4.3 ± 0.9 нг/мг ткани) только в группе 3 и составило 7.9 ± 1.2 нг/мг ткани, $p_{43}=0.039$.

Выводы. Введение ГД приводит к увеличению содержания дофамина в стриатуме, что может быть использовано при лечении заболеваний, связанных со снижением концентрации дофамина.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-015-00168.

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СВОЙСТВА κ - и λ - КАРРАГИНАНОВ ИЗ ВОДОРΟΣЛЕЙ *CHONDRUS ARMATUS* НА РАКОВЫХ КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЯХ ЖКТ

В.А. Тясто

Дальневосточный Федеральный Университет

Введение: Одна из основных причин смерти в мире - опухоли различного происхождения. Самыми распространенными типами злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта являются карцинома пищевода и карцинома толстой кишки. Рак пищевода занимает шестое место по смертности от всех видов рака в мире (Song et al., 2017), а рак толстой кишки занимает четвертое место в данной статистике (Souza et al., 2018). На сегодняшний день, современные методы лечения рака недостаточно эффективны, так как имеют множество тяжелых побочных эффектов. Именно поэтому, все чаще в комплексной терапии онкологических заболеваний используют вещества природного происхождения (Neergheen-Bhujun et al., 2017). Среди природных веществ особый интерес представляют различные полисахариды, содержащиеся в морских водорослях. В частности, известно, что каррагинаны, сульфатированные полисахариды красных водорослей (Yuan et al., 2006) являются безопасными нетоксичными биополимерами с несколькими полезными свойствами. Каррагинаны обладают разнообразной биологической активностью, в частности, противовирусной, иммуномодулирующей и антиоксидантной (Kalitnik et al., 2016). Также известно, что они проявляют противоопухолевые свойства, обладают антипролиферативным и антиметастатическим действием, вызывая апоптоз в опухолевых клетках (Lins et al., 2009).

Материалы и методы: Материалом для исследования служили опухолевые клетки линий рака пищевода FLO-1 (аденокарцинома пищевода человека), KYSE-30 (плоскоклеточный рак пищевода человека), клеточные линии рака толстой кишки RKO (рак толстой кишки) и HCT-116 (колоректальный рак), а также иммортализованные фибробласты Фибробласты (фибробласты кожи человека). В работе использовали образцы κ - и λ -каррагинанов, выделенных из дальневосточной красной водоросли *Chondrus armatus*, а также их олигосахариды. Каррагинаны тестировали в следующих концентрациях: 50, 100, 400 мкг / мл. Влияние κ - и λ -каррагинанов и их олигосахаридов на метаболизм (пролиферацию) клеток определяли с помощью теста МТТ. Влияние κ - и λ -каррагинанов и их олигосахаридов на жизнеспособность клеток рака пищевода оценивали с использованием красителей: Хёкст и пропидия иодида.

Результаты и выводы: По результатам МТТ-теста все изученные каррагинаны показали выраженный ингибирующий эффект на пролиферацию клеток всех линий, использованных в экспериментах (KYSE-30, FLO-1, RKO, HCT-116). Максимальный ингибирующий эффект наблюдался при концентрации 400 мкг / мл при инкубации в течение 24 и 48 часов. По результатам теста на жизнеспособность все изученные каррагинаны проявляют выраженный антипролиферативный эффект в отношении опухолевых линий KYSE-30, FLO-1, RKO, HCT-116, не приводя к увеличению доли мертвых клеток при инкубации в течение 24 дней. И 48 часов.

Было показано, что исследуемые каррагинаны в концентрации 400 мкг / мл проявляли цитостатическое действие на клеточную линию нормальных фибробластов кожи человека, в то время как антипролиферативное действие каррагинанов на нормальные клетки было менее выраженным, чем на опухолевые.

Таким образом, κ - и λ -каррагинаны, выделенные из красной водоросли *Chondrus armatus*, а также их олигосахариды проявляют выраженный ингибирующий эффект на пролиферацию опухолевых клеток при раке пищевода и кишечника человека, не увеличивая процент мертвых клеток.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ (№ 20-315-90005).

ПОЛУЧЕНИЕ МИКРОСФЕР НА ОСНОВЕ СОПОЛИМЕРА МОЛОЧНОЙ И ГЛИКОЛЕВОЙ КИСЛОТ, НАГРУЖЕННЫХ АНТИРЕТРОВИРУСНЫМ АГЕНТОМ РИЛПИВИРИНОМ

Ю.В. Ульянова, О.О. Максименко, Ю.В. Ермоленко, С.Э. Гельперина

Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия

На сегодняшний день вирус иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция) продолжает оставаться одной из глобальных проблем всемирного здравоохранения. И несмотря на то, что антиретровирусная терапия привела к значительному снижению заболеваемости и смертности от ВИЧ-инфекции посредством эффективного контроля периферической вирусной нагрузки, появление перекрестно-резистентных штаммов ВИЧ-1 и наличие в организме резервуаров инфекции снижает результативность лечения. Одним из перспективных подходов к повышению эффективности терапии ВИЧ-инфекции и приверженности пациентов к лечению является разработка инъекционных форм антиретровирусных препаратов длительного действия. Так, недавние клинические исследования продемонстрировали высокую эффективность инъекционных депо-форм антиретровирусных препаратов каботегавира и рилпивирин, представляющих собой суспензию нанокристаллов этих субстанций.

Целью настоящего исследования являлось изучение альтернативного подхода к созданию инъекционной депо-формы рилпивирин на основе полилактидных микросфер (RPV-PLGA), полученных с использованием микрофлюидной системы.

В результате предварительных исследований было оценено влияние параметров процесса получения, таких как соотношение скоростей потоков органической и водной фаз (Q_o/Q_w), концентрации PLGA в органической фазе, а также вида и концентрации ПАВ в водной фазе, на процесс формирования капель в микроканале и на конечный размер микросфер. Было показано, что оптимальными параметрами процесса являются следующие: органическая фаза - 2% раствор полилактида в этилацетате, водная фаза - 2% раствор поливинилового спирта, отношение скоростей потоков органической и водной фаз равно 0,15. Полученные с использованием микрофлюидной системы микросферы, нагруженные рилпивирин (PLGA_RPV1), характеризовались средним диаметром $45,9 \pm 4,2$ мкм и эффективностью инкапсуляции рилпивирин $\sim 95\%$ (исходное содержание рилпивирин составляло 185,2 мкг/мг PLGA). Кроме того, традиционным методом эмульгирования с последующим удалением органического растворителя были получены RPV-PLGA микросферы (PLGA_RPV2) со средним диаметром $74,7 \pm 31,3$ мкм и эффективностью инкапсуляции рилпивирин $\sim 90\%$. Важно отметить, что микросферы, полученные с использованием различных методов, продемонстрировали различные профили высвобождения рилпивирин из полилактидной матрицы: микросферы PLGA_RPV2 высвобождали рилпивирин с более высокой скоростью по сравнению с PLGA_RPV1 (35% и 11% в течение 4 недель, соответственно). Кроме того, полученные данные свидетельствуют о том, что микросферы PLGA_RPV1, по сравнению с PLGA_RPV2, отличались отсутствием «burst»-эффекта и имели хорошо выраженный линейный участок, соответствующий кинетике высвобождения нулевого порядка ($r^2 = 0,978$).

Таким образом, включение рилпивирин в состав полилактидных микросфер позволяет обеспечить его длительное высвобождение в приемную среду. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования данной технологии для создания инъекционных депо-форм антиретровирусных препаратов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №19-015-00155.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПРОФИЛЬ ГИДРОЛИТИЧЕСКОЙ ДЕГРАДАЦИИ ПОЛИЛАКТИДНЫХ НАНОЧАСТИЦ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ IN VITRO

*Ю.В. Ермоленко, Н.А. Назарова, Н.С. Осипова, Ю.В. Ульянова, О.О. Максименко,
С.Э. Гельперина*

РХТУ им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия

Сополимеры молочной и гликолевой кислот широко используются в фармацевтике для получения систем доставки лекарственных веществ на основе наночастиц (PLGA НЧ). В организме PLGA подвергается деградации в результате гидролиза. Таким образом скорость гидролиза PLGA является важным фактором, влияющим как на кинетику высвобождения лекарственного вещества (ЛВ) из полимерной матрицы, так и на безопасность систем доставки.

Цель исследования состояла в применении метода капиллярного электрофореза (КЭФ) для получения экспериментальных данных о влиянии на профиль гидролитической деградации PLGA НЧ молекулярной массы полимера, молярного соотношения звеньев лактид:гликолид и природы концевой группы. Для исследования были выбраны пары сополимеров PLGA, отличающиеся по одному из указанных параметров (таблица).

Сравниваемый параметр	Полимер (молярное соотношение лактид:гликолид)	молекулярная масса, кДа (данные производителя)	концевая группа
Молекулярная масса	Lactel (50:50)	6,7	-COOH
	Lactel (50:50)	31,3	-COOH
Концевая группа	Resomer 502Н (50:50)	7-17	-COOH
	Resomer 502 (50:50)	7-17	-COOR
Соотношение звеньев Л:Г	Resomer 502Н (50:50)	7-17	-COOH
	Resomer 752Н (75:25)	4-15	-COOH
	Resomer 202Н (100:0)	10-18	-COOH

Наночастицы PLGA получали методом эмульгирования под давлением с последующим удалением растворителя. Средние размеры НЧ, определенные методом динамического лазерного светорассеяния, составляли 96,5-145,6 нм (индекс полидисперсности не превышал 0,144); ζ -потенциал поверхности НЧ составлял от -27,2 до -41,3 (метод электрофоретического рассеяния света). Для изучения профилей гидролитической деградации НЧ инкубировали в среде, моделирующей физиологические условия (50 мМ фосфатный буфер pH 7,4, 37° С), в течение 125 дней, контролируя изменение содержания молочной кислоты в инкубационном растворе методом КЭФ. Полученные с применением метода КЭФ профили гидролитической деградации имели статистически значимые отличия, что позволило сделать выводы: увеличение молекулярной массы, увеличение доли молочной кислоты в сополимере и эфирная концевая группа в разной мере замедляют скорость гидролитической деградации PLGA НЧ. Наиболее быстрой деградации в условиях эксперимента подверглись НЧ, полученные из наиболее гидрофильного PLGA (50:50) с наименьшей молекулярной массой (6,7 кДа) (полная деградация НЧ за 100 дней). Увеличение молекулярной массы на 25 кДа и замена концевой кислотной группы на эфирную уменьшило долю гидролизованых за 100 дней НЧ на 32% и 27 %, соответственно. Повышение гидрофобности сополимера, связанное с увеличением содержания лактида (от 50% до 100%), замедлило скорость гидролитической деградации НЧ на 25% за 49 дней.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-015-00155.

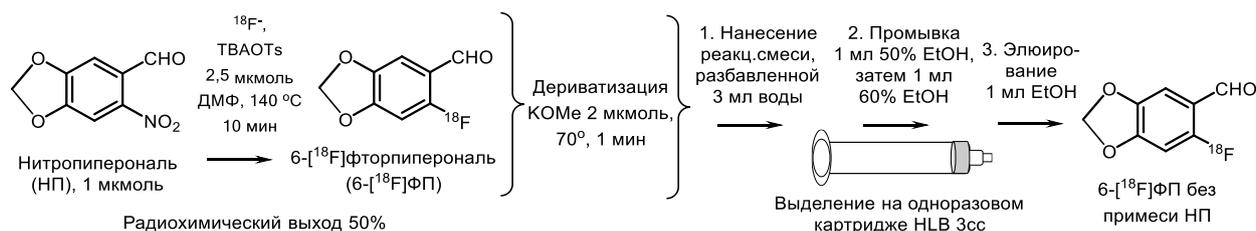
НОВЫЙ МЕТОД ПОЛУЧЕНИЯ ЧИСТОГО 6-[¹⁸F]ФТОРПИПЕРОНАЛЯ, СИНТОНА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ РФП ДЛЯ ПОЗИТРОННОЙ ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ (ПЭТ)

Д.Д. Ваулина, В.В. Орловская, О.С. Федорова, О.Ф. Кузнецова, Р.Н. Красицова

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой Российской Академии Наук

В состав радиофармпрепаратов (РФП) для ПЭТ входят короткоживущие циклотронные радионуклиды с позитронным типом распада, наиболее востребованным из которых является фтор-18. Благодаря большому периоду полураспада ¹⁸F (110 мин) реализуется возможность проведения многостадийных синтезов в случае сложных биологически активных молекул. Оптимальным методом синтеза является нуклеофильное фторирование с использованием [¹⁸F]фторида, генерируемого по реакции ¹⁸O(p,n)¹⁸F в водной мишени циклотрона. Реакцию нуклеофильного замещения «уходящей» группы в молекуле субстрата фтором-18 проводят в присутствии межфазных катализаторов (МФК), чаще всего криптофикса и K₂CO₃ с последующим снятием защитных групп. Данный метод эффективен для введения метки фтор-18 в простые субстраты, но не в такие молекулы как пептиды, биополимеры, лекарственные средства, чувствительные к «жестким» условиям радиофторирования (высокая температура и основность среды, использование органических растворителей). Для получения соответствующих РФП используют метод «непрямого» радиофторирования, где вначале ¹⁸F вводят в молекулу синтона, простого реакционно способного соединения, используемого на следующей стадии синтеза для мечения целевой биологически активной молекулы. К таким соединениям относится 6-[¹⁸F]фторпиперональ (6-[¹⁸F]ФП), используемый в синтезе широко применяемого РФП - 6- L-[¹⁸F]ФДОФА, где синтон получают замещением NO₂-группы нитропипероналя (НП) на ¹⁸F. В рамках нашего проекта 6-[¹⁸F]ФП служит в качестве синтона для [¹⁸F]-anle186b, нового РФП для визуализации альфа-синуклеиновых агрегатов при болезни Паркинсона. При этом для успешного протекания последующих стадий синтеза необходимо полное удаление исходного НП трудоемким методом полупрепаративной радиоВЭЖХ.

Целью данной работы является получение 6-[¹⁸F]ФП с удалением исходного НП и других примесей методом твердофазной экстаркции (ТФЭ) на одноразовом картридже. Для этого в качестве МФК впервые применен тетрабутиламмоний *n*-толуолсульфонат (ТБАОТс) [1], использование которого позволило кардинально снизить количество предшественника с традиционно используемых 5-10 мг до 0,2 мг при сохранении эффективности фторирования.



Для удаления НП проводилась его дериватизация метоксидом калия в соотношении 2/1 (μmol). Разбавленную водой реакционную смесь пропускали через картридж HLB 3cc (Waters), на котором сорбция 6-[¹⁸F]ФП составила 100%. Картридж последовательно промывали 1 мл 50% EtOH и 1 мл 60% EtOH, после чего продукт элюировали 1 мл 97% EtOH. Анализ методом ВЭЖХ с УФ-детектированием показал снижение содержания НП до ~ 1 мкг/мл, что сравнимо с эффективностью очистки традиционным методом ВЭЖХ. Радиохимический выход с поправкой на радиоактивный распад составил 10% при времени синтеза 30 мин. Процедура ТФЭ очистки будет далее оптимизирована с целью увеличения выхода и сокращения времени синтеза. Предложенный подход является принципиально новым и может использоваться при решении других сложных задач радиохимии фтора-18.

Работа поддержана грантом РФФИ № 20-53-12030.

[1] V. Orlovskaya et al. Appl. Rad. Isot. 2020, 163, 109195.

ЦИТОСТАТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 17-АЦЕТАТА МЕПРЕГЕНОЛА НА КУЛЬТУРУ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК HeLa: ВЫЯВЛЕНИЕ ПЕРСПЕКТИВНОГО СОЕДИНЕНИЯ-КАНДИДАТА

Т.А. Федотчева^{1,2}, Е.Д. Свешикова¹, М.Н. Соколов¹, К.В. Кудрявцев¹

¹ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, 117997 г. Москва, ул. Островитянова, д. 1., Российская Федерация; ²ФГБНУ ВИЛАР, 117216, г. Москва, ул. Грина, д. 7 стр.1, Российская Федерация; e-mail: tfedotcheva@mail.ru

Нами получены новые производные 17-ацетата мепрегенола, содержащие модифицированную гидроксильную группу в 3-ем положении прегнанового каркаса, общей формулы **I** – рис.1.

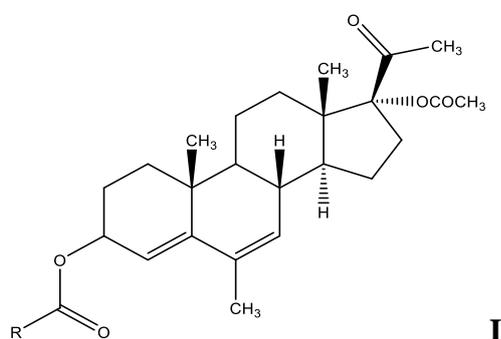


Рис.1. Общая формула производных 17-ацетата мепрегенола, содержащие модифицированную гидроксильную группу в 3-ем положении прегнанового каркаса.

Целью данной работы было исследование цитотоксической активности новых синтезированных сложных эфиров 17 α -ацетокси-3 β -окси-6-метилпрегна-4,6-диен-20-она в сравнении с мегестрола ацетатом и прогестероном на нативной, без стимуляции эстрадиола клеточной культуре HeLa и эстрадиол-стимулированной культуре (HeLa-ЭСК) клеток рака шейки матки человека. Выявлено соединение, обладающее наиболее выраженным цитотоксическим действием: это (3S,8R,9S,10R,13S,14S,17R)-17-ацетокси-17-ацетил-6,10,13-триметил 2,3,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1H-циклопента[a]фенантренил-3-ил акрилат (соединение III). IC₅₀ на нативной культуре HeLa для соединения III составила 30 мкМ, а для препарата сравнения - мегестрола ацетата - 130 мкМ. IC₅₀ для соединений на HeLa-ЭСК составили 9,1 мкМ и 115 мкМ соответственно. Цитотоксическое действие стероидов коррелировало с их ДНК-повреждающим действием в тесте ДНК-комет. Наиболее выраженное ДНК-повреждающее действие оказывает также соединение III на обе культуры, тогда как мегестрола ацетат практически не вызывает образование комет.

Вывод: Перспективным соединением для дальнейшего исследования в качестве противоопухолевого соединения в отношении эстрадиолзависимых опухолей является соединение III.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ №19-015-00195-а.

Cu(I)-КАТАЛИЗИРУЕМОЕ ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕ В СИНТЕЗЕ НОВЫХ АГЕНТОВ ДЛЯ БОР-НЕЙТРОН ЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ

**Е.И. Фомина¹, Л.А. Смышляева,^{1,2} М.В. Вараксин,^{1,2} М.Н. Джой,¹ В.А. Бакулев,^{1,2}
В.Н. Чарушин,^{1,2} О.Н. Чупахин^{1,2}**

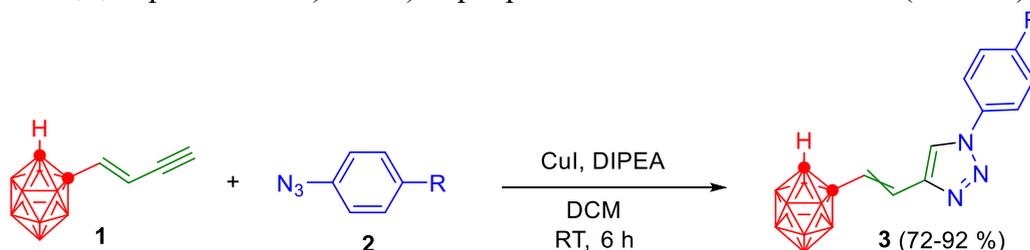
¹ Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, 620002 Россия, Екатеринбург, ул. Мира, 19

² Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского, 620041 Россия, Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 22
E-mail: m.v.varaksin@urfu.ru

Бор-нейтрон захватная терапия (БНЗТ) – экспериментальный метод лечения злокачественных новообразований, основанный на способности стабильного изотопа В-10 захватывать тепловые нейтроны, образуя В-11 в возбужденном состоянии, распад которого сопровождается выделением высокоэнергетических частиц с коротким пробегом, в результате чего погибает опухолевая клетка.

Одними из наиболее перспективных агентов доставки бора являются азагетероциклические производные карборанов [1], поскольку гетероциклический фрагмент отвечает за селективность накопления, а карборановый скелет придает устойчивость к гидролитическому и ферментативному разложению, доставляя большое количество бора в опухолевые клетки в расчете на моль вещества.

Нами был разработан метод синтеза ранее неизвестных бор-обогащенных азагетероциклов, основанный на Cu(I)-катализируемой реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов и алкинов (CuAAC). Было установлено, что винилацетилкарборан **1** вступает во взаимодействие с фенилазидами **2** с образованием соответствующих 3-(2-(1-арил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)винил)-карборанов **3** с выходами 72-92 % (схема 1).



R = H (a), NO₂ (b), OCH₃ (c), COOH (d), Cl (e), F (f), CH₃ (g), N(CH₃)₂ (h)

Синтезированные гетероциклические соединения кластера бора, несущие 1,2,3-триазол-винил-карборан-сопряженную систему, могут представлять особый интерес в качестве функциональных элементов при разработке современных материалов для молекулярной электроники.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования в рамках проекта FEUZ-2020-0058.

[1] Smyshliaeva, L. A.; Varaksin, M. V.; Charushin, V. N.; Chupakhin, O. N. Azaheterocyclic Derivatives of *ortho*-Carborane: Synthetic Strategies and Application Opportunities. *Synthesis*, 2020, 52, 337–352.

ОЦЕНКА ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЭФФЕКТА АЛСЕВИРОНА НА МОДЕЛЯХ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЧЕЛОВЕКА

Хан И.И.^{1,2}, Латышева А.С.³, Золотцев В.А.³, Соколова Д.В.^{1,2}, Каршиева С.Ш.², Мишарин А.Ю.³, Покровский В.С.^{1,2}

¹Российский университет дружбы народов, 117198, Москва, Россия

²НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, 115478, Москва, Россия

³Институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича, 119435, Москва, Россия

Стероидные соединения с антиандрогенным эффектом, в том числе способные ингибировать СYP17A1, активно исследуются в качестве препаратов для лечения рака предстательной железы (РПЖ). Особый интерес представляют производные оксазолина и бензимидазола [1]. Цель исследования — изучение цитотоксической и противоопухолевой активности алсевирона (2'-{[ϵ -3 β -гидроксиандрост-5-ен-17-илиден]метил}-4',5'-дигидро-1',3'-оксазол) в сравнении с абиратероном.

Материалы и методы. Цитотоксичность изучали при помощи МТТ-теста на культурах клеток РПЖ 22Rv1, DU145, PC3, LNCaP с расчетом IC50. Алсевирон растворяли в ДМСО до конечной концентрации от 0,4 до 100 мкг/мл. Продолжительность ко-инкубации 72 ч. Данные представлены в виде M \pm SD. Данные считали достоверными при критерии Стьюдента p \leq 0,05.

Оценку противоопухолевого эффекта осуществляли *in vivo* на моделях ксенографтов 22Rv1 и DU145 у бестимусных мышей Balb c/nude. Алсевирон использовали в разовых дозах 150 мг/кг и 300 мг/кг 10-кратно с интервалом 24 ч. Лечение начинали при достижении среднего объема опухоли 80 мм³. Оценку противоопухолевой активности проводили по критериям торможения роста опухоли (ТРО), индекса прироста опухоли (ИПО) и переносимости лечения. В качестве положительного контроля была использована субстанция абиратерона в аналогичных дозах и режимах применения. Результаты представлены в виде M \pm SE, достоверность оценивали по критерию Манна-Уитни, значения считали статистически достоверными при значении p \leq 0,05.

Результаты. Алсевирон оказался более цитотоксичным по сравнению с абиратероном на 3 из 4 культурах клеток. Значения IC50 составляли 8,45 \pm 0,42 и 59,36 \pm 9,29 мкг/мл; 8,12 \pm 0,19 и 11,29 \pm 0,63 мкг/мл; 12,73 \pm 2,00 и 43,07 \pm 13,78 мкг/мл для клеток линий DU-145, LNCaP и 22Rv1 для алсевирона и абиратерона соответственно. При этом данные IC50 на культуре клеток PC3 были сопоставимыми: 29,12 \pm 1,50 мкг/мл и 23,37 \pm 2,13 мкг/мл.

На модели ксенографтов РПЖ человека 22Rv1 наиболее активным оказался алсевирон в разовой дозе 300 мг/кг (ТРО=59,5%, при среднем объеме опухолей 171,62 \pm 50,05 мм³, p=0,022). Эффект был достигнут на 4-е сутки после начала лечения. Абиратерон в такой же дозе не продемонстрировал эффекта: ТРО=20,9%, V_{ср}=407,13 \pm 71,33 мм³ (p=0,971) по сравнению с V_{ср}=407,13 \pm 71,33 мм³ в контроле.

На модели ксенографтов DU145 наиболее активным оказался алсевирон в разовой дозе 300 мг/кг. ТРО составило 45,4% на 5-е сутки после окончания лечения, а средний объем опухоли составил 204,28 \pm 36,56 мм³, различия недостоверны (p=0,833). Абиратерон в изученных дозах и режимах ТРО не вызывал.

Переносимость лечения в обоих случаях была удовлетворительной.

Вывод. Алсевирон обладает более высокой цитотоксической активностью в сравнении с абиратероном на культурах опухолевых клеток линий LNCaP, 22Rv1 и DU-145. На моделях ксенографтов РПЖ человека алсевирон не уступает по эффективности абиратерону.

*Синтез алсевирона и опыты по изучению цитотоксичности были выполнены при финансовой поддержке РФФ (грант №18-75-10008). Изучение противоопухолевого эффекта *in vivo* осуществлено при финансовой поддержке РФФИ (грант № 20-315-90043).*

Литература

[1] Latysheva, Alexandra S et al. "New steroidal oxazolines, benzoxazoles and benzimidazoles related to abiraterone and galeterone." Steroids vol. 153 (2020): 108534. Doi:10.1016/j.steroids.2019.108534

РЕГИОХИМИЯ АЛКИЛИРОВАНИЯ ХИНАЗОЛИН-4(3H)-ОНОВ

Д.С. Хачатрян^{1,2}, А.В. Колотаев^{1,2}, К.Р. Матевосян³, Е.А. Бондаренко^{1,3},
А.Р. Мавлянбердиев^{1,3}, В.Н. Осипов^{1,4}

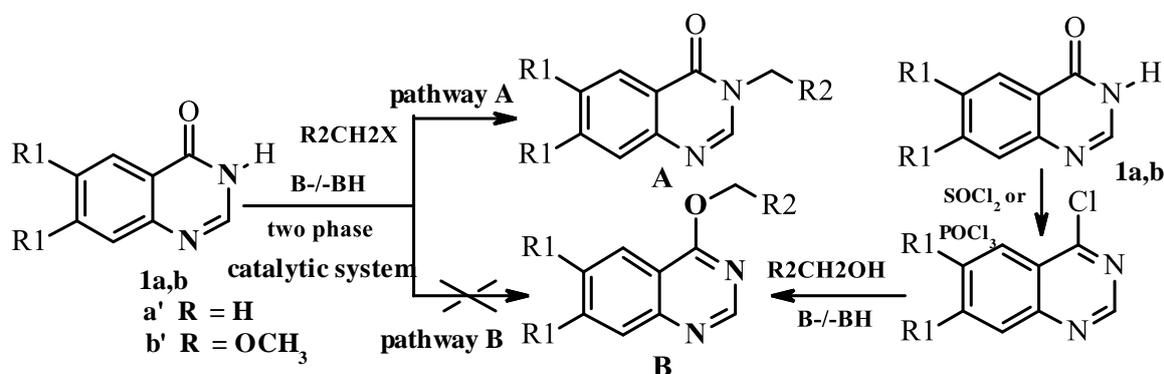
¹НИЦ «Курчатовский институт» - ИРЕА, 107076, Россия, Москва, Богородский вал, д.3,
derenik-s@yandex.ru

²НИЦ «Курчатовский институт», 123182, Россия, Москва, пл. Академика Курчатова, д.1,
³РХТУ им. Д.И. Менделеева, 125047, Россия, Москва, Миусская пл. 9

⁴НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина Минздрава России, 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23

В продолжение исследований по созданию бифункциональных гибридных ингибиторов VGFR/HDAC, в качестве домена поверхностного взаимодействия с активными сайтами ферментов («крышки») были предложены функционализированные хиназолины. При создании таких гибридных молекул комбинированием хиназолиноновой «крышки» через линкер с гидроксамовой кислотой, нами обнаружено, что в классических двухфазных условиях: твердая фаза (карбонаты щелочных металлов) - жидкая фаза (апротонные растворители) хиназолин-4(3H)-оны региоселективно подвергаются 3-N-алкилированию, в отличие от выводов по результатам работ [1,2], где этим соединениям были приписаны структуры 4-O-алкилирования. Это однозначно было доказано нами детальным анализом двумерных (HSQC/NOESY, HMBC и ¹³C) ЯМР-спектров продуктов реакции, а также посредством сравнения физико-химических свойств с тождественными структурами, полученными путём встречного синтеза.

Поскольку вышесказанное очень важно для проведения комплексного SAR в поиске эффективных би-ингибиторов HDAC/VEGFR-2, нам пришлось развивать альтернативный путь [3] синтеза интересующих нас 4-алкилоксихиназолинов по схеме:



Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки Российской Федерации (Соглашение № 075-11-2018-172 от 03.12.18) Уникальный идентификатор проекта RFMEFI62418X0051

Литература

- (a) Sun, J. *Org. Biomol. Chem.* 2013, **11**(4), 7676-7686. (b) Yin, Y. *Chem. Biol. Drug Des.* 2015, **86**(5), 1323-1329.
- Hieu, D. T. *Chem. Biodiversity* 2019, **16**(4), e1800502.
- (a) Paronikyan, E. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2014, **50**(8), 1188-1194. (b) Paronikyan, E. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2016, **52**(5), 337-345.

АНАЛИЗ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ЭФФЕКТОВ ТОЧЕЧНЫХ МУТАЦИЙ В DNMT3A, ОБНАРУЖЕННЫХ ПРИ РАЗВИТИИ ОСТРОЙ МИЕЛОИДНОЙ ЛЕЙКЕМИИ

Д.А. Храброва, Е.С. Громова

*Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет,
Москва, Россия*

Метилирование ДНК, осуществляемое ДНК-метилтрансферазами (Мтазами), играет важную роль в контроле экспрессии генов и правильном развитии клеток эукариот. При образовании и прогрессии злокачественных опухолей наблюдаются изменения как в рисунке метилирования ДНК, так и в генах Мтаз. Мтаза DNMT3A человека, ответственная за *de novo* метилирование ДНК, является одним из ферментов, в котором часто происходят мутации уже на ранних стадиях онкологических заболеваний. DNMT3A активно мутирует при развитии гематологических заболеваний, в особенности, острой миелоидной лейкемии (ОМЛ) – мутации встречаются у 25% пациентов, и более половины из них приходится на каталитический домен фермента. Самой распространённой и изученной мутантной формой DNMT3A является R882H, для которой установлен молекулярный механизм, лежащий в основе наблюдаемого 80%-го снижения активности DNMT3A. Другие, менее распространенные, однако многочисленные мутации в каталитическом домене DNMT3A, исследованы недостаточно. Целью работы стал анализ возможных последствий еще не изученных экспериментально точечных мутаций на функционирование DNMT3A. Мы провели поиск таких мутаций в DNMT3A при ОМЛ (7521 пациент) по данным баз CbioPortal и The Cancer Genome Atlas и отобрали 14 мутаций в каталитическом домене DNMT3A. Проведен их анализ по нескольким параметрам: количеству пациентов, аллельной частоте и расположению в первичной структуре DNMT3a с учетом десяти консервативных аминокислотных мотивов, необходимых для катализа реакции метилирования. Также анализировали расположение мутировавших остатков в третичной структуре DNMT3A (PDB: 5YX2) с учетом расположения относительно значимых для функционирования DNMT3A областей. Кроме того, мутации были рассмотрены с помощью алгоритмов PolyPhen 2 и MutationAssess, позволяющих оценить действие мутации с точки зрения физико-химической природы аминокислотных остатков и гомологии с другими Мтазами. Были выявлены несколько потенциально «опасных» мутаций (Y735C, D781G, K829R, V636M, F909C) – наличие которых вероятнее всего приведет к значительному снижению активности DNMT3A и нарушению различных этапов реакции метилирования. Эти данные совместно с изученными ранее экспериментально мутациями [1-3] позволили создать общее представление о роли редких «не-аргининовых» мутаций, ассоциированных с ОМЛ, в функционировании DNMT3A.

Поддержано грантом РФФИ 19-04-00533.

1. Khrabrova, D.A., et al. (2020) Functional Analysis of DNMT3A DNA Methyltransferase Mutations Reported in Patients with Acute Myeloid Leukemia, *Biomolecules*, 10, 8–25.
2. Zhang, Z.M., et al. (2018) Structural basis for DNMT3A-mediated *de novo* DNA methylation, *Nature*. 554, 387-391.
3. Sandoval, J.E., et al. (2019) Mutations in the DNMT3A DNA methyltransferase in AML patients cause both loss and gain of function and differential regulation by protein partners, *J. Biol. Chem.*, 294, 4898-4910.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ РЕЗУЛЬТАТОВ ДОКИНГА И КОНСТАНТ СВЯЗЫВАНИЯ ЛИГАНДОВ С К-ОПИОИДНЫМ РЕЦЕПТОРОМ

Галан С.Е., Хромов Р.Н., Хромова М.И., Ланко Е.Ю., Бабкин И.Ю.

ФГУП «НЦ«Сигнал»

waxics@gmail.com

Исследование корректности проводимого докинга в активный сайт белка является актуальным вопросом для разработки применимых на практике инструментов прогноза биологической активности веществ. Данная работа представляет собой поиск взаимосвязи между результатами докинга, полученные в программном обеспечении Schroedinger™ (модуль Glide) и опубликованными константами связывания (K_i) лигандов к-опиоидного рецептора. Модель изучаемого белка представлена на сайте www.rcsb.org под идентификатором 4DJH, содержит два «кармана» для докинга(1).

В ходе исследования мы получили два значения для каждого лиганда, характеризующие аффинность к «карману» А и Б соответственно. Нужно отметить, что результаты докинга получали и сравнивали поочередно для каждой группы веществ. Данные о константах связывания лигандов брали из базы ChEMBL(www.ebi.ac.uk/chembl). В анализе «Assay ID: ChEMBL824621» протестировано 14 веществ, коэффициент корреляции опубликованных констант связывания и значений докинга по «карману» Б составляет «-0,5465», он оценивался путем вычисления функции «=КОРРЕЛ» в редакторе EXCEL. В анализе «Assay ID: ChEMBL754276» протестировано 23 вещества, коэффициент корреляции составил «0,5598». При рассмотрении аффинности к «карману» А соответствующие значения коэффициентов составили «-0,2246» и «0,1695». Различные варианты настроек и схем работы модуля Glide не приводят к улучшению результатов. Визуально докированные лиганды имели «идеальные» формы структур, получаемые после подготовки и обработки квантово-механическими алгоритмами. Подобный метод используется для QSAR-оценки большого количества «плоских» молекул. Ранее в исследовании (2) с использованием программного обеспечения Accelrys Discovery Studio продемонстрирована возможность поиска и оценки агонистов к-опиоидного рецептора, но не было уделено достаточно внимания форме самих лигандов.

В работе (3) авторы показали возможность определять структуру неизвестного вещества по его спектрам. Для выявления расположения атомов относительно друг друга методами ЯМР-спектроскопии ключевыми экспериментами являются COSY, NOESY, HSQC, HMBC. Данные спектров синтезированного вещества обрабатывали программой ACD/Labs Spectus Processor. Для не содержащегося в базе программы соединения нужно ввести структуру и задать все соответствия «атом-сигнал». После этих операций оптимизацию структуры можно считать корректной.

Построенная на основе данных ЯМР-спектроскопии модель самого активного из рассматриваемых соединений докирована в «карман» А со значением 6,506 и Б = 6,053. Эти же значения для структуры, оптимизированной методом OPLS3 программного комплекса Schroedinger, составляют 5,167 и 4,919 соответственно. Коэффициент корреляции между значениями докинга для доработанных моделей исследуемых соединений и их опубликованными константами связывания вырос до «0,8190». Последующий регрессионный анализ позволит увеличить достоверность программных методов прогноза биологической активности соединений.

Литература

1. Wu, Huixian et al. «Structure of the human κ -opioid receptor in complex with JDТic» Nature vol. 485,7398 327-32. Mar. 2012, doi: 10.1038/nature10939.
2. Галан С.Е., Бабкин И.Ю., Хромов Р.Н. «Исследование возможности докинга в активный сайт каппа опиоидного рецептора» МОБИ-ХимФарма2017, с.129.
3. M.E. Elyashberg, A.J. Williams «Computer-based structure elucidation from spectral data» Springer vol.89, 2015.

ВИТАМИН D₃ ПОТЕНЦИРУЕТ АНТИДЕПРЕССИВНЫЙ ЭФФЕКТ ЭСЦИТАЛОПРАМА У ОВАРИОЭКТОМИРОВАННЫХ КРЫС СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА НА МОДЕЛИ НЕПРЕДСКАЗУЕМОГО УМЕРЕННОГО ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА

А.В. Ченцова¹, Ю.О. Федотова^{1,2}

¹ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН; ²Университет ИТМО

Цель настоящего исследования заключалась в сравнительном анализе поведенческих эффектов хронического введения витамина D₃ в комбинации с ингибитором обратного захвата серотонина, эсциталопрамом у овариоэктомированных (ОЭ) крыс среднего возраста в условиях модели непредсказуемого умеренного хронического стресса.

Эксперименты были выполнены на самках крыс среднего возраста (12 месяцев), подвергнутых тотальной длительной (3 мес.) овариоэктомии (экспериментальная модель менопаузы), идентичной показателям климактерического периода у молодых женщин. Через 3 месяца после операции у ОЭ была проведена индукция экспериментального аффективного расстройства с помощью методики непредсказуемого умеренного хронического стресса в течение 28 дней. На фоне индукции аффективного расстройства часть взрослых ОЭ самок крыс с моделью менопаузы на разных стадиях развития климактерического процесса получала ежедневно холекальциферол (витамин D₃) в трех разных дозах (в низкой – 1,0 мг/кг, в средней – 2,5 мг/кг и в высокой – 5,0 мг/кг, подкожно) изолированно или в комбинации с эсциталопрамом (10,0 мг/кг, внутривентриально). Депрессивное поведение животных оценивалось в тесте предпочтения сахарозы, тесте Порсолта и тесте «открытое поле».

Было установлено, что введение витамина D₃ в низкой дозе (1,0 мг/кг, подкожно) потенцирует антидепрессивный эффект у крыс с экспериментальной менопаузой в условиях модели непредсказуемого умеренного хронического стресса в сочетании с введением эсциталопрама (10,0 мг/кг, внутривентриально) по сравнению с ОЭ крысами с моделью непредсказуемого умеренного хронического стресса (P<0,05). Однако, введение витамина D₃ в остальных дозах, напротив, блокирует антидепрессивный эффект у крыс с экспериментальной менопаузой по сравнению с ОЭ крысами с моделью непредсказуемого умеренного хронического стресса (P<0,05).

Таким образом, хроническое введение витамина D₃ в низкой дозе потенцирует антидепрессивный эффект эсциталопрама у самок крыс среднего возраста с экспериментальной моделью менопаузы в условиях модели непредсказуемого умеренного хронического стресса.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 16-15-10053 по теме «Изучение роли витамина D в развитии аффективных расстройств у женщин в климактерический период, поиск путей фармакокоррекции» (продление).

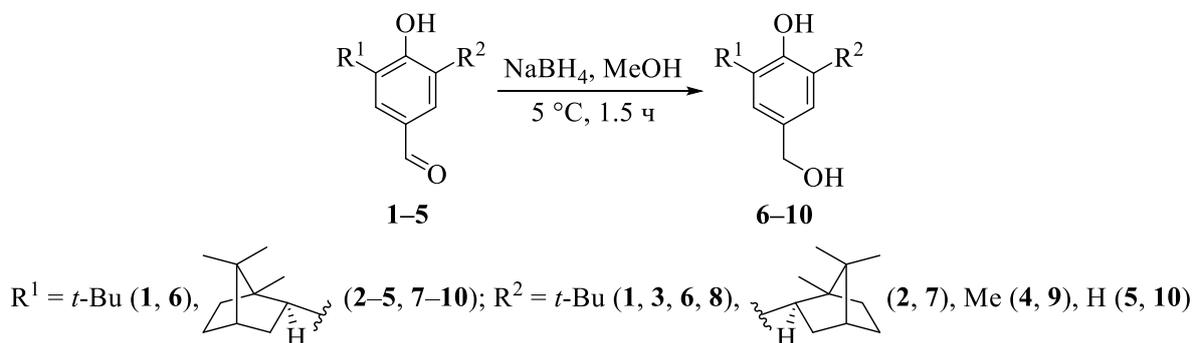
СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТНЫХ СВОЙСТВ *para*-ГИДРОКСИМЕТИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НА ОСНОВЕ МОНО- И ДИАЛКИЛФЕНОЛОВ

Е.В. Буравлёв¹, О.Г. Шевченко², И.В. Федорова¹, А.В. Кучин¹

¹Институт химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук
167000, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 48

²Институт биологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук
167982, г. Сыктывкар, ул. Коммунистическая, 28

Терпенофенолы и их производные – фенольные соединения, содержащие в своих структурах терпеновый фрагмент, наряду с алкилфенолами могут выступать в качестве ингибиторов окислительных процессов [1–3]. Ранее было показано, что некоторые *para*-оксиметильные производные терпенофенолов проявляют антиоксидантные (АО) свойства на моделях *in vitro* [3]. Вопрос о влиянии структуры алкильного или терпенового заместителей, находящихся в *ortho*-положении относительно фенольной ОН-группы, на биологическую активность *para*-гидрооксиметилфенолов сохранял актуальность. Для его решения было необходимо расширить спектр соединений новыми аналогами на основе доступных алкил- и терпенофенолов и провести сравнительную оценку АО свойств на моделях *in vitro*, что и было реализовано в рамках настоящей работы. Так, исходя из синтезированных ранее альдегидов **1–5** посредством гидридного восстановления с NaBH₄ получили *para*-гидрооксиметильные производные **6–10** с выходами 45–83% (схема).



Для полученных соединений проведена сравнительная оценка АО свойств на моделях *in vitro* (антирадикальная активность в тесте с DPPH, АО активность на субстратах, содержащих животные липиды, АО и мембранопротекторные свойства на модели окислительного гемолиза эритроцитов). Наименьшая активность по совокупности рассмотренных параметров отмечена у производного **10**, содержащего один алкильный заместитель в *ortho*-положении относительно фенольной ОН-группы, наибольшую активность продемонстрировало соединение **7**, содержащее два терпеновых фрагмента.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-03-00950_а.

Литература

1. Е.В. Буравлев, И.В. Федорова, О.Г. Шевченко, *Изв. АН. Сер. Хим.*, **2019**, 985.
2. Е.В. Буравлев, И.Ю. Чукичева, О.Г. Шевченко, А.В. Кучин, *Изв. АН. Сер. Хим.*, **2017**, 297.
3. Е.В. Буравлев, И.Ю. Чукичева, О.Г. Шевченко, К.Ю. Супоницкий, А.В. Кучин, *Изв. АН. Сер. Хим.*, **2016**, 1232.

РАЗРАБОТКА ТСХ-МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРИМЕСЕЙ В ДОДЕЦИЛ(3,5-ДИМЕТИЛ-4-ГИДРОКСИБЕНЗИЛ)СУЛЬФИДЕ И БИС-[3(3,5-ДИ-ТРЕТ-БУТИЛ-4-ГИДРОКСИФЕНИЛ)ПРОПИЛ]СУЛЬФИДЕ

Т.Г. Шинко, С.В. Терентьева

Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск

Актуальность. В связи с ростом числа онкологических заболеваний внимание разработчиков лекарственных препаратов всё чаще направлено на поиск эффективных антиоксидантов, поскольку они обладают способностью прерывать механизм перекисного окисления липидов в организме, тем самым препятствуя повреждению и гибели клеток. На кафедре химии Новосибирского государственного педагогического университета (НГПУ) разработаны фармакологически активные субстанции додецил(3,5-диметил-4-гидроксибензил)сульфид и бис-[3(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропил]сульфид, проявляющие выраженную антиоксидантную активность. Одним из условий регистрации данных разработок в качестве лекарственных средств является наличие нормативной документации для контроля и подтверждения их качества. Нами предложена методика тонкослойной хроматографии для контроля содержания примесей.

Материалы и методы. Для проведения исследования использовали субстанции додецил(3,5-диметил-4-гидроксибензил)сульфида и бис-[3(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-пропил]сульфида, предоставленные кафедрой химии НГПУ, которые представляют собой серосодержащие производные фенола. По физическим свойствам они являются белыми порошками без запаха, практически нерастворимыми в воде, растворимыми в этиловом спирте и органических растворителях. На основании указанных свойств исследуемых веществ для хроматографирования выбрали пластинки «Sorbfil» (силикагель). В качестве подвижной фазы использовались хлороформ (ГОСТ), спирт этиловый 95% (ФС.2.1.0036.15), гексан (ТУ), этилацетат (ГОСТ), спирт бутиловый (ГОСТ). Для проявления пластины использовали УФ-лампу и йодную камеру, раствор железа (III) хлорида.

Ход исследования. Для подбора оптимальных условий хроматографирования рассмотрели различные сочетания растворителей и вариантов детектирования. УФ-лампа позволяла хорошо различать пятна нанесенного вещества до начала хроматографирования, однако не позволяла обнаружить чётких зон адсорбции после его проведения. Раствор железа(III)хлорида был выбран как реактив на фенольную группу, но его применение не дало ожидаемых результатов. При детектировании парами йода обнаруживались хорошо различимые пятна с чёткими границами, поэтому данный способ выбран в качестве оптимального.

При подборе эффективной подвижной фазы использовали следующие системы: этиловый спирт 95%, хлороформ, гексан, этилацетат, этиловый спирт 95% - хлороформ (1:1), хлороформ – этиловый спирт 95% (1:2), хлороформ – бутиловый спирт (1:1), гексан – этилацетат (1:1), этилацетат – этиловый спирт 95% (1:1), хлороформ – гексан (1:1) хлороформ – гексан (1:2), хлороформ – гексан (2:1). Эффективно разделить исследуемые вещества получилось при использовании систем, состоящих из хлороформа и гексана – при проявлении различались пятна основного вещества и 2-4 примеси в зависимости от состава подвижной фазы. Значения R_f -фактора для додецил(3,5-диметил-4-гидроксибензил)сульфида составило 0,31-0,46; для бис-[3(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропил]сульфид - 0,74-0,77. Значения R_f примесей находились в пределах 0,02-0,91. Данная методика валидирована по показателям «Специфичность» и «Эффективность разделения». Результаты валидации позволяют сделать вывод о возможности однозначной идентификации компонентов (специфичность) и об удовлетворительной эффективности разделения.

Вывод. В ходе исследования нами подобраны оптимальная система и методика идентификации примесей додецил(3,5-диметил-4-гидроксибензил)сульфида и бис-[3(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропил]сульфида методом ТСХ, проведена валидация подобранных параметров.

РАЗРАБОТКА ПОДХОДОВ К СИНТЕЗУ ДИГЛИЦЕРИДОВ С АЛКИЛЬНЫМИ ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ РАЗЛИЧНОЙ ДЛИНЫ

Е.В. Шмендель, С.А. Бахарева, К.А. Перевощикова, Н.Г. Морозова, М.А. Маслов

*Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова,
МИРЭА – Российский технологический университет,
119571, Москва, проспект Вернадского, 86,
e-mail: elena_shmendel@mail.ru*

С 2019 года рак стал ведущей причиной смерти в развитых странах, обогнав сердечно-сосудистые заболевания. Согласно статистике, если текущие тенденции не изменятся, то через несколько десятилетий рак может стать главной причиной смерти во всем мире.

Учитывая тот факт, что большинство противоопухолевых препаратов уничтожают клетки путем индукции апоптоза, устойчивость к апоптотической гибели клеток является одной из главных проблем в борьбе с раком. На сегодняшний день разрабатываются множество различных препаратов, способных уничтожать раковые клетки. Одними из них являются препараты на основе катионных алкилглицеролипидов с комбинированным механизмом действия [1,2], которые имеют в качестве гидрофобного домена – диглицериды.

С целью расширения серии катионных алкилглицеролипидов с потенциальной противоопухолевой активностью, нами были разработаны подходы к синтезу диглицеридов с алкильными заместителями различной длины. Первый подход заключался в синтезе диглицеридов из *rac*-глицерина, в который сначала вводили изопропилиденовую защиту. Далее проводили алкилирование изопропилиденглицерина алкилбромидами, удаление изопропилиденовой защиты и введение третильной защиты по (3) атому углерода глицеринового скелета. Основные трудности возникли при введении второго алкильного заместителя по (2) атому углерода глицеринового скелета. Данная стадия синтеза была оптимизирована, используя более жесткие условия, а именно, предварительное получение алкоколятов путем их взаимодействия с Na в ДМСО и последующим взаимодействием с алкилбромидами. Далее проводили удаление третильной защиты и получали целевые диглицериды.

Второй подход заключался в синтезе диглицеридов из *rac*-глицидола. На первом этапе вводили бензильную защиту, далее проводили раскрытие оксиранового цикла, действием алкоколятов натрия. С целью алкилирования гидроксильной группы по (2) атому углерода глицеринового скелета сначала получали их алкоколяты, а затем вводили алкилбромиды. Удаление бензильной защиты осуществляли с помощью гидрогенолиза в присутствии каталитического количества Pd/C в атмосфере водорода. В результате были получены целевые диглицериды.

Исследование выполнено за счет гранта РФФИ № 18-33-20192.

Литература

1. Morozova N.G. et al. New design of cationic alkyl glycolipids toxic to tumor cells // Mendeleev Commun. 2019. Vol. 29, № 2. P. 166–168.
2. Perevoshchikova K.A. et al. Synthesis of novel lipophilic tetraamines with cytotoxic activity // Mendeleev Commun. 2019. Vol. 29, № 6. P. 616–618.

АНАЛИЗ ВКЛАДА БЕНЗАЗЕПИНОВОГО СКАФФОЛДА В СВЯЗЫВАНИЕ С SRTA *S. AUREUS* ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ И РАЗРАБОТКЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ

*Д.А. Шульга*¹, *П.М. Иванцова*¹, *К.В. Кудрявцев*²

МГУ имени М.В.Ломоносова, Ленинские горы 1/3, 119991, Москва, Россия
 ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ул. Большая Пироговская 9Ас1,
 119435, Москва, Россия; e-mail: konstantin@kudryavtsev.ru

По статистике тысячи человек ежегодно получают осложнения, связанные с резистентными госпитальными инфекциями. Одним из наиболее распространённых и опасных патогенов является грамположительная бактерия *S. aureus*. В последние годы развиваются разработки антибактериальных препаратов, основанные на снижении вирулентности бактерий в отличие от индуцирования их гибели. В этом случае из-за уменьшенного эволюционного отклика предполагается более медленное формирование резистентности бактериальных штаммов. Одной из валидированных мишеней для влияния на вирулентность *S. aureus* является сортазная транспептидаза SrtA, осуществляющая закрепление поверхностных белков на внешней клеточной стенке бактерии. В настоящее время наиболее эффективными в *in vivo* исследованиях являются ингибиторы SrtA, ковалентно связывающиеся с каталитическим аминокислотным остатком Cys184.

Целью настоящей работы является разработка ковалентных и нековалентных ингибиторов StrA, содержащих молекулярные фрагменты 1*H*-бензо[*b*]азепина и 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты.

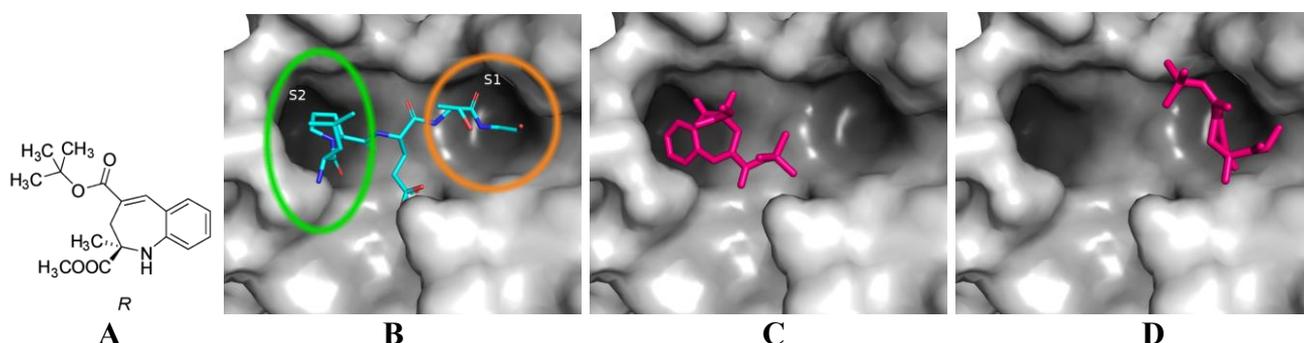


Рисунок. Способы связывания пептида LPETG (B) и *R*-бензазепина A (C,D) в активном сайте StrA *S. Aureus*

Нами осуществлён молекулярный докинг (AutoDock Vina) бензазепинсодержащих соединений на модели StrA *S. Aureus*, построенной по кристаллографическим данным из PDB 1T2P и 1T2W. Показано, что в зависимости от абсолютной конфигурации функционализированные бензазепины способны взаимодействовать с двумя карманами сайта связывания сортировочного фрагмента LPETG поверхностного белка (Рисунок). В кармане S1 расположен каталитический остаток Cys184, карман S2 заполняется пролиновым остатком LPETG фрагмента. Значительный объём активного сайта StrA *S. Aureus* остается вакантным, что позволяет осуществлять дальнейший рациональный дизайн ингибиторов. Рассчитанные взаимодействия лиганд/фермент будут учтены для дальнейшей разработки бензазепинсодержащих ингибиторов с использованием метода анализа вкладов фрагментов.

Работа выполнена при поддержке Российского Научного Фонда (проект № 20-15-00258). Синтетическая методология получения соединений частично разрабатывалась в рамках проекта РФФИ № 16-33-00574.

РАЗРАБОТКА РАЗДЕЛЕННОГО ФЛАВИН-СВЯЗЫВАЮЩЕГО ФЛУОРЕСЦЕНТНОГО БЕЛКА ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КАЧЕСТВЕ ЗОНДА БЕЛОК-БЕЛКОВЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ

А.Н. Юденко, А.А. Смоленцева, В.В. Назаренко, И.М. Гончаров, А.А. Ремеева, И.Ю. Гуцин

Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)

Белок-белковые взаимодействия (ББВ) крайне важны для большинства биологических процессов. При этом, исследования ББВ зачастую затруднены из-за их зависимости от большого количества параметров, а также, во многих случаях, их неустойчивости и кратковременности. Одним из перспективных подходов к изучению ББВ является использование разделенных флуоресцентных белков. Для этого части флуоресцентного белка генетически присоединяются к целевым белкам. В отсутствие взаимодействия между целевыми белками, флуоресцентный белок не фолдируется, и флуоресценция не наблюдается; при наличии изучаемого взаимодействия наблюдается характерная флуоресценция. Преимуществом данного подхода являются возможность изучать ББВ непосредственно в живой клетке и локализовать само ББВ. При этом, известные на данный момент разделенные флуоресцентные белки обладают и рядом недостатков: для своего функционирования они требуют либо наличия молекулярного кислорода, и тогда их взаимодействие необратимо, либо добавления экзогенных красителей, что может усложнить эксперимент или привести к нежелательным побочным эффектам. В последние годы, в качестве альтернативы традиционным флуоресцентным белкам, разрабатываются фотосенсорные белки семейства LOV (light-oxygen-voltage-sensing, чувствительные к свету, кислороду и напряжению), обладающие флуоресценцией благодаря связыванию флавинов (рибофлавина, флавиномононуклеотида, флавинадениндинуклеотида). Благодаря наличию флавинов данной группы во всех живых клетках, белок функционален даже без добавления экзогенных флавинов. Белки семейства LOV обладают небольшим молекулярным весом, флуоресцентны в анаэробных условиях, и начинают флуоресцировать непосредственно сразу после синтеза. При определенных условиях они могут оказаться предпочтительнее белков семейства GFP (green fluorescent protein, зеленый флуоресцентный белок).

В данной работе нами показано, что на основе ранее изученного нами LOV-белка из термофильной бактерии *Chloroflexus aggregans* (CagFbFP) может быть разработан разделенный флуоресцентный белок. Для идентификации возможных сайтов для разделения, использована информация о белках семейства LOV из геномных и структурных баз данных. Показана функциональность модифицированных вариантов CagFbFP, в которых части белка разделены гибкой вставкой из аминокислот глицина и серина. Продемонстрирована возможность наблюдать флуоресценцию, зависящую от наличия взаимодействий между белками-партнерами, при экспрессии в бактериях (*E. Coli*) и клетках человека (HEK293T) химерных конструкций, включающих разделенные части CagFbFP. Наконец, сконструирована пара белков на основе кальмодулина и CagFbFP, образующих сенсор ионов кальция: в присутствии металла наблюдается характерная флуоресценция, отличающаяся от клеточной автофлуоресценции.

Работа выполнена при поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (проект №18-34-00742).

КОНЬЮГАТЫ СЕСКВИТЕРПЕНОВЫХ ЛАКТОНОВ И АНАЛОГОВ ТРИПТАМИНА: АНТИОКСИДАНТНАЯ И МИТОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТИ

Е.Ю. Яндулова, С.Г. Клочков, Ю.Р. Александрова, М.Е. Неганова

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологически активных веществ Российской академии наук, Черноголовка, Московская обл., Россия;

В последнее время наблюдается улучшение уровня жизни населения и увеличение её продолжительности, что влечет за собой рост возрастзависимых нейродегенеративных заболеваний (НДЗ). Все НДЗ носят мультифакторный характер, однако на ранних стадиях патологии всегда наблюдаются окислительный стресс и митохондриальная дисфункция. Поэтому одной из главных стратегий в разработке лекарственных средств для лечения нейропатологий является поиск мультитаргетных соединений, способных модулировать несколько ключевых звеньев патогенеза НДЗ. В качестве таких мишеней могут выступать процессы, связанные с окислительным стрессом и функционированием митохондрий, играющие ведущую роль в патогенезе НДЗ. Одним из перспективных подходов при создании мультитаргетных агентов является модификация природных соединений, обладающих широким спектром биологической активности.

В рамках данной работы был синтезирован ряд конъюгатов сесквитерпеновых лактонов с различными аналогами триптамина и проведен их первичный скрининг с целью поиска потенциальных нейропротекторов. Анализ антиоксидантных свойств веществ был произведен по их способности ингибировать процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ) гомогената мозга крыс, оценку влияния конъюгатов на митохондриальные характеристики проводили по изменению «набухания» митохондрий и трансмембранного потенциала органелл.

Установлено, что большинство конъюгатов сесквитерпеновых лактонов обладают антиоксидантной активностью, ингибируя процесс ПОЛ, инициированного как ионами Fe^{2+} , так и т-БГП. Для данных соединений также была отмечена выраженная способность модулировать митохондриальные характеристики, что выражалось в эффективном концентрационно-зависимом подавлении скорости Ca^{2+} -индуцированного «набухания» органелл и отсутствии влияния на трансмембранный потенциал митохондрий. Большинство исследуемых конъюгатов не проявили цитотоксического эффекта на нескольких линиях культивируемых клеток.

Таким образом, среди исследованных триптаминовых производных сесквитерпеновых лактонов можно выделить ряд соединений, проявляющих комплексное антиоксидантное и митопротекторное действие. Учитывая отсутствие значимой цитотоксичности для этих веществ, конъюгаты сесквитерпеновых лактонов с аналогами триптамина являются перспективными соединениями для более глубокого исследования их нейропротекторных свойств и разработки на их основе потенциальных нейропротекторов.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 19-73-10195.

ИММУНОАНАЛИЗ АФЛАТОКСИНА В1 С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ

А.В. Пантелева, М.А. Жилин, С.А. Еремин

*Химический факультет, Московский Государственный Университет имени М.В.Ломоносова,
Москва, Россия*

e-mail: eremin_sergeri@hotmail.com

Микотоксины, в частности афлатоксин В1, представляют собой сложные полиароматические соединения, которые образуются в процессе жизнедеятельности плесневых грибов при гниении зерна и других пищевых продуктов. Афлатоксин В1 является высокотоксичным соединением и эндокринным разрушителем. Необходимо контролировать содержание афлатоксина В1 на уровне 10 нг/мл, а для этого нужны простые и быстрые методики количественного определения. Сейчас для определения органических веществ используются в основном хроматографические методы, которые позволяют определять сотни веществ за один анализ, однако не позволяют проводить анализ большого количества образцов. Одним из перспективных методов анализа является иммунохимические методы, основанные на применении специфических антител. К таким методам относится иммуноферментный анализ (ИФА) с различными схемами и методами детекции и с применением магнитных наночастиц, а также поляризационный флуоресцентный иммуноанализ (ПФИА).

В работе синтезированы иммунореагенты на афлатоксин В1, оптимизированы условия и разработаны методики проведения поляризационного флуоресцентного иммуноанализа и иммуноферментного анализа. Определены аналитические характеристики и показано, что разработанные методики позволяют детектировать содержание АFB1 в концентрациях ниже максимально допустимого уровня (5 нг/мл). Разработана методика иммуноферментного анализа АFB1 с хемилюминесцентной детекцией, которая позволила существенно увеличить чувствительность анализа. Получены магнитные наночастицы с иммобилизованными антителами и разработана модифицированная методика иммуноферментного анализа афлатоксина В1 с хемилюминесцентной детекцией и использованием магнитных частиц. Предложенная модифицированная методика позволила детектировать афлатоксин В1 с высокой чувствительностью 0.03 нг/мл и широким диапазоном определяемых концентраций. Оптимизированы условия пробоподготовки образцов пшеницы и проведено определение афлатоксина В1 в 36 образцах зерна.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № **20-33-90129\20-** Аспиранты «Флуоресцентный иммуноанализ органических веществ с использованием магнитных наночастиц».

Литература

- [1] B.A.El-Gamal, S.A.Eremin, D.S.Smith, J.Landon. Development of a direct fluoroimmunoassay for serum levels of 17-hydroxyprogesterone. Ann. Clin. Biochem., Vol. 25, p. 35-41 (1988).
- [2] Bo Zhang, Daolin Du, Meng Meng, Sergei A. Eremin, Victor B. Rybakov, Xiaodan He, Yongmei Yin & Rimo Xi. A Magnetic Particle-Based Competitive Enzyme Immunoassay for Rapid Determination of Ciprofloxacin: A Potential Method for the General Detection of Fluoroquinolones. Anal. Lett. 47(7), 1134-1146 (2014). DOI:10.1080/00032719.2013.865197

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬУстные доклады

Фамилия, имя, отчество участника МОБИ-ХимФарма2020	Страница
Аверьянова Елена Витальевна	4
Агафонов Михаил Андреевич	5
Аксенов Александр Викторович	6
Аксенов Николай Александрович	7
Баранова Анна Александровна	8
Барсукова Анастасия Дмитриевна	9
Бахтин Виктор Михайлович	10
Белинская Дарья Александровна	11
Березин Дмитрий Борисович	12
Бизюкова Надежда Юрьевна	13
Буслаева Наталья Николаевна	14
Бутова Вера Валерьевна	15
Варпетян Эдуард Эмильевич	16
Васильев Павел Михайлович	17
Ведунова Мария Валерьевна	18
Верещагин Анатолий Николаевич	19
Верютин Дмитрий Александрович	20
Гарбуз Давид Григорьевич	21
Гибадуллина Эльмира Мингалеевна	22
Гончар Дарья Ивановна	23
Гончаров Николай Васильевич	24, 25
Григорьева Татьяна Алексеевна	26
Громова Мария Александровна	27
Гущин Иван Юрьевич	28
Еремин Сергей Александрович	29
Жукова Ольга Вячеславовна	30
Загитов Вадим Венерович	31
Зайцев Владимир Петрович	32
Залалтдинова Алёна Владимировна	33
Зиганшин Айрат Усманович	34
Зиганшина Лилия Евгеньевна	35

Фамилия, имя, отчество участника МОБИ-ХимФарма2020	Страница
Зильберг Руфина Алексеевна	36
Зимин Юрий Степанович	37
Зубов Александр Сергеевич	38
Иванова Анастасия Юрьевна	39
Ивлева Ирина Сергеевна	40
Ильченко Никита Олегович	41
Исаев Даниил Сергеевич	42
Калинин Евгений Павлович	43
Капелько Валерий Игнатьевич	44
Квятковская Елизавета Александровна	45
Клочков Сергей Георгиевич	46
Ковшова Татьяна Сергеевна	47
Козлов Сергей Александрович	48
Коржикова-Влах Евгения Георгиевна	49
Коржиков-Влах Виктор Александрович	50
Королев Дмитрий Владимирович	51
Кравченко Татьяна Валерьевна	52
Криворотов Денис Викторович	53
Кукушкина Наталья Вячеславовна	54
Куропаткина Татьяна Анатольевна	55
Кустова Маргарита Валерьевна	56
Кустова Татьяна Владимировна	57
Кушназарова Рушана Абдурашитовна	58
Ларионов Владимир Анатольевич	59
Лейченко Елена Владимировна	60
Лемясева Светлана Васильевна	61
Литвинов Роман Александрович	62
Луценко Ирина Александровна	63
Маджидов Тимур Исмаилович	64
Макаренко Сергей Валентинович	65
Максименко Александр Васильевич	66
Максютова Айгуль Айдаровна	67
Малюченко Наталия Валериевна	68

Фамилия, имя, отчество участника МОБИ-ХимФарма2020	Страница
Мариевский Валентин Евгеньевич	69
Медведев Олег Стефанович	70
Медведева Наталия Александровна	71
Митрошина Елена Владимировна	72
Михайлов Сергей Николаевич	73
Музыка Елена Андреевна	74
Мышкина Ольга Андреевна	75
Неганова Маргарита Евгеньевна	76
Нехорошева Дарья Сергеевна	77
Нилов Дмитрий Константинович	78
Новиков Виталий Юрьевич	79
Осипов Василий Николаевич	80
Осипова Виктория Павловна	81
Островский Владимир Аронович	82
Оськина Елизавета Дмитриевна	83
Офицеров Евгений Николаевич	84
Панов Алексей Александрович	85
Поддубная Мария Игоревна	86
Поройков Владимир Васильевич	87
Посвятенко Александра Викторовна	88
Рубцова Светлана Альбертовна	89
Саватеев Константин Валерьевич	90
Самет Александр Викторович	91
Самодурова Наталья Юрьевна	92
Свешникова Елена Дмитриевна	93
Сейткалиева Марина Максудовна	94
Сидоренко Сергей Владимирович	95
Синегубова Екатерина Олеговна	96
Сироткина Марина Александровна	97
Смольнякова Юлия Андреевна	98
Соколова Анастасия Сергеевна	99
Степанова Елена Сергеевна	100
Судакова Ирина Сергеевна	101

Фамилия, имя, отчество участника МОБИ-ХимФарма2020	Страница
Тевяшова Анна Николаевна	102
Тишков Владимир Иванович	103, 104
Туманов Юрий Васильевич	105
Тюльганова Дарья	106
Тюренков Иван Николаевич	107
Фатыхова Аделия Альбертовна	108
Федорова Ольга Сталлитовна	109
Федотова Юлия Олеговна	110
Хизриева Салима Салимовна	111
Хушпульян Дмитрий	112
Церфас Мария Олеговна	113
Цивилева Ольга Михайловна	114
Шаронов Георгий Владимирович	115
Шашурин Денис Александрович	116
Шевченко Олег Викторович	117
Шевченко Оксана Георгиевна	118
Шимановский Николай Львович	119
Ширманова Марина Вадимовна	120
Широков Иван Витальевич	121
Шульга Дмитрий Александрович	122

Постерные доклады

Фамилия, имя, отчество участника МОБИ-ХимФарма2020	Страница
Агафонов Михаил Андреевич	124
Аксенов Александр Викторович	125, 126, 127, 128
Акулов Алексей Александрович	129
Александрова Юлия Романовна	130
Андреева Дарья Владимировна	131
Антипчик Мария Владимировна	132
Артемьева Мария Александровна	133
Бакулина Ольга Юрьевна	134, 135
Бараненко Денис Александрович	136
Батыршин Динар Салихович	137
Белогорлов Антон Анатольевич	138
Бойчук Сергей Васильевич	139, 140
Борозденко Денис Андреевич	141
Буравченко Галина Игоревна	142
Бурмистров Владимир Владимирович	143
Бутова Вера Валерьевна	144
Вальчук Карина Сергеевна	145
Вараксин Михаил Викторович	146
Варижук Ирина Валерьевна	147
Васильева Ольга Сергеевна	148
Васин Андрей Германович	149
Васина Янина Александровна	150
Вейко Владимир Петрович	151
Водянова Ольга Степановна	152
Гончаров Николай Васильевич	153, 154
Горяева Марина Валерьевна	155
Грехнева Елена Владимировна	156, 157
Григорьева Татьяна Алексеевна	158
Гроза Наталья Викторовна	159
Гырдымова Юлия Вячеславовна	160
Довбня Дмитрий Владимирович	161
Дубова Кира Максимовна	162

Фамилия, имя, отчество участника МОБИ-ХимФарма2020	Страница
Елькина Наталья Андреевна	163
Ермошин Александр Анатольевич	164
Ершова Мария Олеговна	176
Есаулкова Яна Леонидовна	165
Ефанов Сергей Анатольевич	166, 167
Ефимова Анна Сергеевна	168
Загитова Лиана Рустамовна	169
Залевская Ольга Александровна	170
Зашихина Наталья Николаевна	171, 172
Зенченко Анастасия Андреевна	173
Зильберг Руфина Алексеевна	174
Иванова Елизавета Максимовна	175
Иванова Ирина Александровна	176
Иванцова Полина Михайловна	177
Ионов Никита Сергеевич	178
Киселева Ирина Сергеевна	179
Ковалева Татьяна Федоровна	180
Кодина Галина Евгеньевна	181
Козинова Марья Тимофеевна	182
Коржикова-Влах Евгения Георгиевна	183
Королев Дмитрий Владимирович	184
Кошенкова Ксения Андреевна	185
Кропотова Екатерина Сергеевна	186
Крымов Степан Константинович	187
Кудрявцева Татьяна Николаевна	188, 189
Кустова Татьяна Владимировна	190
Кутасевич Антон Викторович	191
Кушназарова Рушана Абдурашитовна	192
Куц Светлана Олеговна	193
Лавренов Сергей Николаевич	194
Лавринченко Игорь Алексеевич	195
Лейченко Елена Владимировна	196
Лемясева Светлана Васильевна	197

Фамилия, имя, отчество участника МОБИ-ХимФарма2020	Страница
Литвинова Валерия Александровна	198
Мартынова Юлия Зайнидиновна	199, 200
Марцинкевич Екатерина Максимовна	201
Минин Дмитрий Вячеславович	202
Моисеенко Елена Игоревна	203
Мосеев Тимофей Дмитриевич	204
Никифоров Егор Александрович	205
Новикова Дарья Сергеевна	206
Нуриахметова Зоя Фазлиахметовна	207
Орлов Андрей Владимирович	208
Осипов Василий Николаевич	209
Осипова Анастасия Дмитриевна	210
Павлова Ольга Валерьевна	211
Парфенов Андрей Анатольевич	212
Пелипко Василий Васильевич	213
Питушкин Дмитрий Андреевич	214
Подрезова Александра Геннадьевна	215
Полякова Екатерина Михайловна	216
Попова Елена Викторовна	217
Преснухина София Игоревна	218
Пушкарев Сергей Владимирович	219
Раскильдина Гульнара Зинуровна	220, 221
Рахимбекова Асима Балабековна	222
Савин Станислав Сергеевич	223
Савосина Полина Игоревна	224
Сальникова Диана Игоревна	225
Самыгина Валерия Ролановна	226
Семёнкин Алексей Сергеевич	227
Симонов Александр Юрьевич	228
Смирнова Анна Вячеславна	229, 230
Смышляева Лидия Альфредовна	231
Соколов Михаил Николаевич	232
Суворова Юлия Валентиновна	233, 234

Фамилия, имя, отчество участника МОБИ-ХимФарма2020	Страница
Тевяшова Анна Николаевна	235
Тихонова Татьяна Андреевна	236
Тишков Владимир Иванович	237
Тютюнник Татьяна Валентиновна	238
Тясто Владлена Александровна	239
Ульянова Юлия Вячеславовна	240, 241
Федорова Ольга Сталлитовна	242
Федотчева Татьяна Александровна	243
Фомина Екатерина Ивановна	244
Хан Ирина Игоревна	245
Хачатрян Дереник Саркисович	246
Храброва Дарья Александровна	247
Хромов Роман Николаевич	248
Ченцова Анастасия Владимировна	249
Шевченко Оксана Георгиевна	250
Шинко Татьяна Геннадьевна	251
Шмендель Елена Васильевна	252
Шульга Дмитрий Александрович	253
Юденко Анна Николаевна	254
Яндулова Екатерина Юрьевна	255
Жилин Михаил Андреевич	256

**Программный комитет Шестой Междисциплинарной конференции
«Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и
Фармакологии»
(МОБИ-ХимФарма2020)**

- Шимановский Николай Львович***, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (председатель)
- Карякин Николай Николаевич***, доктор медицинских наук, Приволжский исследовательский медицинский университет (вице-председатель)
- Зиганшина Лилия Евгеньевна***, доктор медицинских наук, профессор, Казанский федеральный университет
- Кучин Александр Васильевич***, член-корреспондент РАН, доктор химических наук, профессор, Институт химии Коми НЦ УрО РАН
- Медведев Олег Стефанович***, доктор медицинских наук, профессор, МГУ имени М.В.Ломоносова
- Михайлов Сергей Николаевич***, доктор химических наук, профессор, Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта
- Ненайденко Валентин Георгиевич***, профессор РАН, доктор химических наук, профессор, МГУ имени М.В.Ломоносова
- Салютин Виктор Иванович***, член-корреспондент РАН, доктор химических наук, профессор, Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН
- Тишков Владимир Иванович***, доктор химических наук, профессор, МГУ имени М.В.Ломоносова
- Хохлов Александр Леонидович***, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, Ярославский государственный медицинский университет

Шестая Междисциплинарная конференция «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии» – МОБИ-ХимФарма2020 проводится в период 27.09.2020–30.09.2020. В 2020 г. МОБИ-ХимФарма2020 организована *Российским национальным исследовательским медицинским университетом имени Н.И. Пирогова и Приволжским исследовательским медицинским университетом*. Соорганизатором МОБИ-ХимФарма2020 выступает *Бюро медицинской и фармацевтической информации "РИХТ"*.

Основные задачи Конференции состоят в интеграции исследователей из различных областей науки, занимающихся проблемами разработки современных лекарств; в обсуждении актуальных вопросов современной медицинской, органической и биологической химии, фармацевтики и фармакологии.

Проведение Шестой Междисциплинарной конференции «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии» (МОБИ-ХимФарма2020) получило финансовую поддержку Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 20-015-22015). Официальными спонсорами проведения МОБИ-ХимФарма2020 являются Группа компаний ПРОБИОТЕК (www.probiotech.ru), фармацевтическая компания «Натива», компания «Физлабприбор», компания Elsevier.

Председатель Программного комитета МОБИ-ХимФарма2020 – член-корр. РАН, профессор, д.м.н. Шимановский Николай Львович (Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова).

Председатель Организационного комитета МОБИ-ХимФарма2020 – д.х.н. Кудрявцев Константин Викторович (Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, kudryavtsev@mobi-chem.org).

Адрес сайта конференции в сети Интернет www.mobi-chem.org .

Издательство «Перо»
109052, Москва, Нижегородская ул., д. 29–33, стр. 27, ком. 105
Тел.: (495) 973–72–28, 665–34–36
Подписано в печать 01.10.2020. Формат 60×90/16.
Бумага офсетная. Усл. печ. л.16,625. Тираж 250 экз. Заказ 619.
Отпечатано в ООО «Издательство «Перо»